Lehrstuhl für Angewandte Physiologie der Universität Tübingen
Professor Dr. med. E. Betz

Regulation der Hirndurchblutung unter der Einwirkung von Noradrenalin, Pentobarbital und Adrenolitico

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Heinrich Bienmüller
aus Alsfeld/Hessen

1969

Lehrstuhl für Angewandte Physiologie der Universität Tübingen
Professor Dr. med. E. Betz

Regulation der Hirndurchblutung unter der Einwirkung von Noradrenalin, Pentobarbital und Adrenolitico

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Heinrich Bienmüller
aus Alsfeld/Hessen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. E. Betz

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. E. Aulhorn

Meiner Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Inhaltsverzeichnis	1
II. Einleitung und Problemstellung	2
III. Versuchsanordnung und Meßmethoden	7
1. zu den Meßmethoden:	
a) Registrierung der lokalen Hirndurchblutung,	9
b) Extrazelluläres corticales pH,	10
c) Corticaler CO_2-Druck,	10
d) Extrazellulärer, corticaler Sauerstoffdruck,	10
e) Arterieller Mitteldruck,	11
f) Messung des endexspiratorischen CO_2	11
2. Rechenverfahren	11
IV. Ergebnisse:	
1. Noradrenalin	13
2. Pentobarbital (= Nembutal)	26
3. Adrenolitico (= F.I. 6714)	36
V. Diskussion der Ergebnisse von	
1. Noradrenalin	50
2. Pentobarbital	55
3. Adrenolitico	61
VI. Zusammenfassung	64
VII. Tabellen	66
VIII. Literaturverzeichnis	89
IX. Verzeichnis der Akademischen Lehrer	99
X. Nachwort	100
XI. Lebenslauf	101

Einleitung und Problemstellung

Die Zahl experimenteller und klinischer Untersuchungen über die Wirkung von Pharmaka auf die Gehirndurchblutung ist außerordentlich groß. Wegen der Verschiedenheit der verwendeten Meßmethoden, der Uneinheitlichkeit des methodischen Vorgehens und wegen der zahlreichen Parameter, die physiologischerweise die Gehirndurchblutung beeinflussen, sind die Resultate, die mit den verschiedenen Substanzen und Substanzgruppen erzielt wurden, nicht immer einheitlich (Übersichten s. SOKOLOFF, 1959; GOTTSTEIN, 1962). Schon die verschieden hohe Dosierung des gleichen Pharmakons kann erhebliche quantitative, sogar auch qualitative Änderungen der Reaktionen bewirken.

So führt Papaverin in kleiner Dosierung zu einer Gehirngefäßerweiterung und einer Durchblutungssteigerung; hohe Dosierung von Papaverin ruft jedoch in allen Teilen des Gehirns eine blutdruckpassive Verminderung der Durchblutung des Gehirns hervor (GOTTSTEIN, 1962). Auch in einem geschädigten Gehirnanteil bewirkte es unter bestimmten Bedingungen eine entgegengesetzte Reaktion wie im normalen Gehirn (NEUMANN u. BENZING, 1969). Dieses Beispiel zeigt, daß die Reaktivität des Gefäßsystems bei der Wirkung der gefäßdilatierenden Substanz entscheidend bei der Durchblutungseinstellung beteiligt ist und daß sie bei der Beurteilung der Wirkung pharmakologischer Einflüsse auf die Durchblutung mitberücksichtigt werden muß. Nach GIARDINI (1968) sind pharmakologische Ergebnisse sogar nur dann von Wert, wenn sie in das Rahmenwerk des funktionellen Zustandes inner-

halb der Beobachtungszeit integriert werden können. Wenn man pharmakologische Experimente zur Beeinflussung der Gehirndurchblutung unter diesem Aspekt betrachtet, verliert die Untersuchung der cerebrovasculären Reaktivität ihren zunächst weitgehend theoretischen Aspekt. Sie erhält vielmehr eine wesentliche praktische Bedeutung und erklärt auch die von den verschiedenen Autoren oftmals beschriebenen entgegengesetzten Effekte eines Pharmakons.

Die Reaktivität eines Gehirngefäßsystems kann nach einer Reihe von neueren Untersuchungen recht gut beurteilt werden, wenn folgende Parameter bekannt sind:

1. der arterielle und gehirnvenöse Blutdruck,
2. der Säure-Basen-Haushalt des Gehirns vor, während und nach der Einwirkung des Pharmakons,
3. der Flüssigkeitsgehalt im Gehirn und damit zusammenhängend der Druck im Bereich extravasaler cerebraler Räume.

Für die folgenden Untersuchungen kann der Liquordruck als ein die Gehirndurchblutung entscheidend beeinflussender Parameter außer Betracht bleiben, weil am geöffneten Schädel gearbeitet wurde. Auch der gehirnvenöse Blutdruck kann dabei weitgehend vernachlässigt werden, weil er im Vergleich zu den übrigen Größen nahezu konstant bleibt.

In dieser Arbeit wurden daher vor allem die Beziehungen zwischen Durchblutung, Blutdruck und Säure-Basen-Haushalt untersucht und die Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Interaktion dieser Parameter betrachtet. Physiologischerweise sind Kohlendioxyd- und Sauerstoffdruck die Größen, die den Gehirngefäßwiderstand wesentlich bestimmen. Bei der Untersuchung der Mechanismen, welche bei CO_2-Erhöhung und Sauerstoffmangel auf die Gehirngefäßregulation wirksam sind, zeigte sich (BETZ und HEUSER, 1967; BETZ und KOZAK, 1966 ; SKINHOJ, 1966), daß in diesen Fällen die besten Korrelationen zwischen Gehirngefäßwiderstand und extravasculärer Wasserstoffionenkonzentration des Gehirngewebes bestanden. Auch nach Injektion von fixen Säuren oder von Bikarbonat ist nicht die Wasserstoffionenkonzentration im Blut, sondern die Wasserstoffionenkonzentration in den Gefäßwänden für die Reaktion des Gehirngefäßwiderstandes entscheidend (HEUSER und BETZ, 1969).

Nach den Untersuchungen von BETZ und HEUSER (1966 und 1967), FIESCHI (1967), AGNOLI (1969), LASSEN (1968), SKINHOJ (1966), SIESJÖ (1968) u. a. hat sich gezeigt, daß die extravasculäre Wasserstoffionenkonzentration des Gehirngewebes als Schlüsselmechanismus der Steuerung der lokalen Gefäßweite eine entscheidende Rolle spielt. Die arterielle und arterioläre Gefäßwand in der Hirnrinde verhält sich ähnlich wie eine pCO_2-Elektrode, bei welcher die Bikarbonatkonzentration an der Gefäßmuskulatur als geregelte Größe eingeht und die Muskulatur selbst als Regel-

strecke aufzufassen ist. Es erschien mir daher zweckmäßig, bei der komplexen Wirkung der von mir verwendeten Pharmaka, den Reaktionen des Säure-Basen-Haushaltes im Gehirn eine besondere Bedeutung zuzumessen.

Im Rahmen dieser Untersuchungen soll anhand von 3 verschiedenartig wirkenden Stoffen untersucht werden, wie derartige Interaktionen von Gefäßwiderstand und Wasserstoffionenkonzentration die Gehirndurchblutung regulieren. Es soll weiter untersucht werden, wie die Reagibilität des Gehirngefäßsystems derartige Interaktionen beeinflußt und schließlich, ob die physiologischerweise bestehenden Mechanismen durch die angewendeten Pharmaka modifiziert werden können.

Die verwendeten Substanzen sind

1. NORADRENALIN ^{R}
2. NEMBUTAL ^{R} und
3. ADRENOLITICO ^{R} .

1. Als Noradrenalin ^{R} wurde das von den HOECHST-Farbwerken zur Verfügung gestellte ARTERENOL ^{R} (L-) Noradrenalin "Hoechst" getestet.
2. Nembutal ^{R} (Pentobarbital) ist das 5-Äthyl-5-(1-methylbuthyl) Barbitursäure, Natriumsalz der Firma C.H. BOEHRINGER SOHN und
3. 1,6-dimethyl-8ß-(5-Bromnicotinoyl-oxy-methyl)-methoxyergolin; Adrenolitico ^{R} (F.I. 6714 als Versuchssubstanz), ein Gefäßdilatator, ist unter dieser Bezeichnung seit kurzer Zeit im Handel und wird als adrenolytische (sympathicolytische) Substanz zur Behebung von Durchblutungsstörungen in verschieden minderdurchbluteten Bereichen angewendet.

Chemisch stellt dieser Stoff eine Ergolin-Verbindung dar, von welcher sich die molekulare Grundsubstanz der Lysergsäurederivate ableitet. Adrenolitico hat ein MG von 484,38 und als 1%ige Suspension in Wasser einen pH-Wert von 7 - 7,5.

Diese Substanz wurde zu Testzwecken von der Firma FARMITALIA, Freiburg zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse über die Wirkung von F.I. 6714 können zusammengefaßt als

1. adrenolytische (Reduktion von Adrenalin-Effekten),
2. sympathikolytische (Hemmung von Sympathicusstimulierungen)
3. vasodilatatorische (Verminderung des Gefäßwiderstandes in einigen Gefäßgebieten) und
4. antihypertensive bzw. hypotensive (Blutdrucksenkung unabhängig von der Druckhöhe)

Wirkung beschrieben werden (Einzelheiten siehe Zusammenstellung der Ergebnisse von F.I. 6714 in einer Dokumentation der Deutschen Farmitalia, Freiburg).

Da auch metabolische Effekte des Isoproterenols (Erhöhung freier Fettsäuren, Hyperthermie) und die tachycarde Wirkung des Isoproterenols reduziert wurden, war eine eindeutige Zuordnung des Medikaments von den Autoren zu den Alpha- oder Beta-Rezeptorenblockern nicht möglich. Zudem wurden zentrale Angriffspunkte des Pharmakons vermutet.

Versuchsanordnung und Meßmethoden

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 28 Katzen durchgeführt, welche mit 25 mg/kg Pentobarbital i.p. narkotisiert waren. Bei den Versuchen wurden 44 Tests bei Spontanatmung und 89 Tests bei künstlicher Beatmung nach Immobilisierung mit 0,2 bis 0,5 ml 5%igem Flaxedil ^{R} durchgeführt.
Die Tiere wurden in einen Stereotaktor eingespannt und die Schädelkalotte beiderseits des Sinus sagittalis eröffnet. Nach Abtragung der Dura lag das Gehirn in einer 6 cm^2 großen Fläche frei. Nach Aufsetzen der mit Gewichtsbalance oder mit Ausgleichsfederung versehenen Meßelemente wurde die Hirnoberfläche sorgfältig abgedeckt.
Zur Blutdruckmessung war ein mit Kochsalzlösung durchströmter dünner PVC-Katheter von der Arteria femoralis bis zur Brustaorta vorgeschoben. Ein in die Vena femoralis eingelegter PVC-Katheter ermöglichte die intravenöse Injektion der zu untersuchenden Pharmaka. Die Meßwerte wurden fortlaufend mit einem Kompensationsschreiber (Hersteller: Rikadenki, Tokio) registriert.
Es wurden folgende Meßwerte fortlaufend aufgezeichnet:

1. Die Hirndurchblutung mittels plättchenförmiger Wärmeleitmesser (λ),
2. das extrazelluläre corticale pH (pH),
3. der extrazelluläre corticale CO_2-Druck (pCO_2),
4. der extrazelluläre corticale Sauerstoffdruck (pO_2),
5. der arterielle Mitteldruck (P),
6. die endexspiratorische CO_2-Konzentration ($EECO_2$), als Indikator für den arteriellen CO_2-Druck.

Flaxedil ^{R} C.H. Boehringer & Sohn, Ingelheim/Rhein

7. Zusätzlich wurde die relative Gefäßwiderstandsänderung der Gehirngefäße (ΔW) in rel. % nach der Formel

$$\Delta W = \frac{100 + \Delta P\ (\%)}{100 + \Delta \lambda\ (\%)} - 1 \times 100\ (\%)$$ bestimmt

Zu den Meßmethoden:

1. Registrierung der lokalen Hirndurchblutung:

Zur fortlaufenden Registrierung der lokalen Durchblutung des Gehirns wurde die im Prinzip von GIBBS (1933) angegebene und später von HENSEL (1958/1959) weiterentwickelte und von BETZ und SCHMAHL für lokale Hirndurchblutungsmessungen modifizierte Wärmeleitmethode benutzt. Das Prinzip der Messung besteht darin, daß der Wärmeabtransport von einem plättchenförmigen Goldkörper, der auf dem Gehirn liegt, fortlaufend registriert wird. Dabei wird die Temperaturdifferenz zwischen einem geheizten Meßelement und einem in 3 mm Entfernung liegenden, nicht geheizten, gleichgeformten Meßkörper fortlaufend registriert. Bei bekannten Materialkonstanten (K), konstantem Heizstrom (I), gleichbleibendem Widerstand der Heizung (R) ist die Wärmetransportzahl, $\lambda = K \times \frac{I^2 R}{\vartheta}$, ein Maß der lokalen Durchblutung. Die Konstante wird durch Eichung des Meßelementes in Medien bekannter Wärmeleitzahl bestimmt. Einzelheiten zur Methode s. BETZ (1964/1965), HENSEL (1969), BETZ (1969).

Die Zunahme der Wärmetransportzahl verhält sich zur Durchblutungszunahme der Gehirnoberfläche in einer Reihe von Untersuchungen linear (BETZ u. Mitarb., 1965), jedoch sind die Beziehungen stark vom Grad der Homogenität der Temperaturfelder und der Isotropie der Gefäße abhängig.

2. Extrazelluläres, corticales pH:

Die fortlaufende Messung des extrazellulären, corticalen pH erfolgte durch Einstabglaselektroden, die auf die Gehirnoberfläche aufgesetzt wurden und die mit einem Gegengewicht ausbalanciert waren. Der pH-Wert wurde in einer etwa 15 qmm großen Fläche im kapillaren Spalt unterhalb der etwas konkav gestalteten Meßfläche registriert (s. BETZ und HEUSER, 1967).

3. Corticaler CO_2-Druck:

Die pCO_2-Messungen wurden durch eine teflonbespannte, thermostatisierte pH-Elektrode (Firma ESCHWEILER, Kiel) vorgenommen. Als Bezugselektrode diente eine Kalomelelektrode, welche in den thermostatisierten Teil der Anordnung eingebracht war. Die Elektrode beruht auf dem von SEVERINGHAUS angegebenen Prinzip. (Einzelheiten zur Ausführung der Elektrode s. ARNDT u. Mitarb., 1966). Die Elektrode hat eine Zeitkonstante von 45 - 70 sec.

4. Extrazellulärer, corticaler Sauerstoffdruck:

Zur Messung des corticalen Sauerstoffdrucks verwendete ich eine Mehrdrahtplatinelektrode, bei welcher durch Reduktion der durch eine Teflonmembran hindurchdiffundierenden Sauerstoffmoleküle ein Reduktions- oder Diffusionsstrom gemessen wurde, der der Menge des durchtretenden und reduzierten Sauerstoffs proportional ist.
Die Elektrode hat einen außerordentlich geringen Eigen-

verbrauch, da die verwendeten Platindrähte Durchmesser von jeweils nur 15/u haben. Die Elektrode besitzt 10 Platindrähte, und es wird der integrierte Wert aus dem von allen 10 Drähten gelieferten Strom registriert, so daß die Meßwerte einen integrierten Wert des Sauerstoffdrucks von 10 Meßpunkten ergeben.

5. Arterieller Mitteldruck:

Der nach einer Arteriaesectio in die Femoralarterie eingeführte und bis etwa in die Brustaorta vorgeschobene dünne PVC-Katheter stand mit einem Statham-Element in Verbindung. Dieses Element arbeitet nach dem direkten piezoelektrischen Effekt (elektromechanischer Wandler).

6. Messung des endexspiratorischen CO_2:

Aus einem bei der Tracheotomie in einen Bronchus vorgeschobenen dünnen PVC-Katheter wurde die mit CO_2 angereicherte Ausatmungsluft in einen Ultrarotabsorptionsschreiber angesaugt (URAS) und fortlaufend auf ihren Gehalt an CO_2 untersucht. Das Gerät arbeitet auf der Grundlage der CO_2-Absorption im Infrarotbereich.

Rechenverfahren:

Die statistischen Berechnungen wurden nach den gängigen Verfahren durchgeführt, wobei eine Olivetti-Programma als Rechner mitverwendet wurde.

Die statistischen Daten des Korrelationskoeffizienten (r) wurden anhand der Student-Verteilung (t-Verteilung) mit entsprechender Probabilitas (p-Wert); die Regressionsgeraden nach dem Gauss'schen Prinzip der kleinsten Quadrate ermittelt.
Die in der Arbeit als "integrierte Werte" bezeichneten Meßergebnisse sind durch die Integration über die gesamte Versuchszeit von Beginn der Reaktion bis zum Wiedererreichen des Ausgangswertes zu verstehen.

In den Tabellen sind die errechneten und bei den Korrelationsrechnungen verwendeten Streuungswerte der besseren Übersicht wegen weggelassen. Die Streuungswerte haben in denjenigen Tabellen, in welchen sie nicht aufgeführt sind, keine Bedeutung für das Verständnis des Sachverhalts.

Ergebnisse

I. Noradrenalin

1. Corticale Durchblutung:

Bei intravenöser Injektion von 1 - 4/ug/kg Noradrenalin stieg die corticale Durchblutung nach 10 - 15 sec in allen Experimenten steil an, erreichte innerhalb von einer Minute ein Maximum und fiel im Mittel bei spontan atmenden Tieren innerhalb von 1,8 min, bei künstlich beatmeten Tieren innerhalb von 1,5 min wieder zum Ausgangswert ab. Im Anschluß an die Durchblutungssteigerung kam es in 97 % der Fälle zu blutdrucksynchronen Schwankungen um die Ausgangslage. Aus der Tabelle 2 ("Integrierte Werte") ergibt sich, daß eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei Dosen von 1 - 4/ug/kg Noradrenalin besteht und bei höherer Dosis bis zu diesem Wert eine Durchblutungssteigerung kurzfristig auftritt.

Bei Dosen über 4/ug/kg erfolgt jedoch keine weitere Durchblutungszunahme mehr. Wie Abb. 1 und 2 als charakteristische Beispiele zeigen, konnte häufig festgestellt werden, daß der Blutdruck seinen Ausgangswert noch nicht wieder erreicht hatte, wenn die Durchblutung wieder auf dem Ausgangswert angelangt war. Dabei ergab sich, daß die Wasserstoffionenkonzentration auf der Gehirnoberfläche abgefallen war. In einigen wenigen anderen Fällen, in denen sich die Wasserstoffionenkonzentration während der Reaktion erhöhte, kam es zu einer Änderung der beschriebenen Reaktionsweise: Der Blutdruck erreichte die Ausgangslage,

wenn die Durchblutung noch erhöht war (Abb. 3). Diese beiden Reaktionsweisen ergeben einen Hinweis auf die Interaktion von blutdruckpassiven Durchblutungsreaktionen und den durch die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts hervorgerufenen lokalen Gefäßwiderstandsänderungen.
In der Phase nach der initialen Auslenkung der Durchblutung kam es bei niedrigem extracellulärem corticalem pH zu einer Mehrdurchblutung, bei Erhöhung des corticalen pH zu einer Minderdurchblutung im Bereich des Cortex (Abb. 1, 2 und 3). Die Korrelation zwischen Gefäßwiderstandsänderung und pH-Verschiebung zeigt sich in Abb. 5 und 6.

2. Reaktionen von corticalem extrazellulärem pH und pCO_2:

Wie die Abb. 1 und 2 zeigen, fand sich bei künstlicher Beatmung ein Anstieg des corticalen pH zusammen mit einer Verminderung des corticalen Kohlendioxyddruckes. Nach der maximalen Auslenkung kehrten die beiden Meßwerte meist zum Ausgang zurück, überschritten ihn oft in entgegengesetzter Richtung und pendelten sich schließlich auf einen neuen Ausgangswert ein. Bei Spontanatmung nahm in 5 von 8 Reaktionen initial die Wasserstoffionenkonzentration zu. Der corticale Kohlendioxyddruck wurde erhöht und nach Rückkehr auf den Ausgangswert ergab sich auch hier ein gegenläufiges Verhalten der beiden Meßwerte. Die mittleren Werte der Reaktion bis zur 1. Minute nach Injektion zeigt Abb. 4 und Tabelle 1.

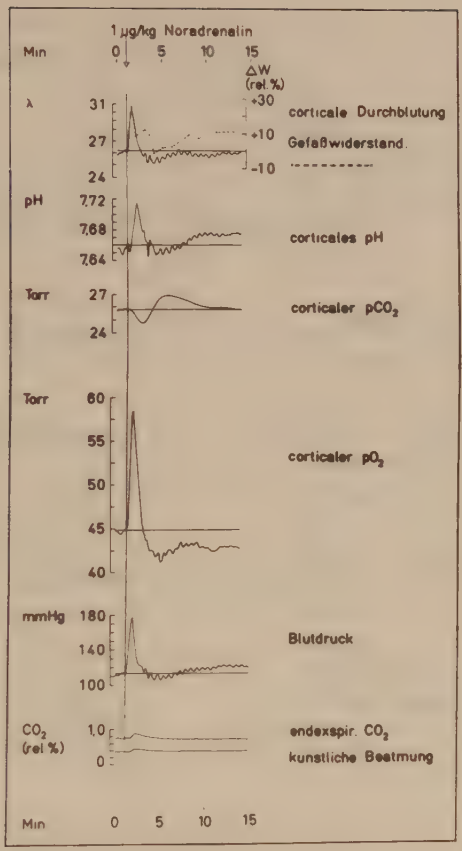

Abbildung 1

(Legende zu Abb. 1 s. Seite 18)

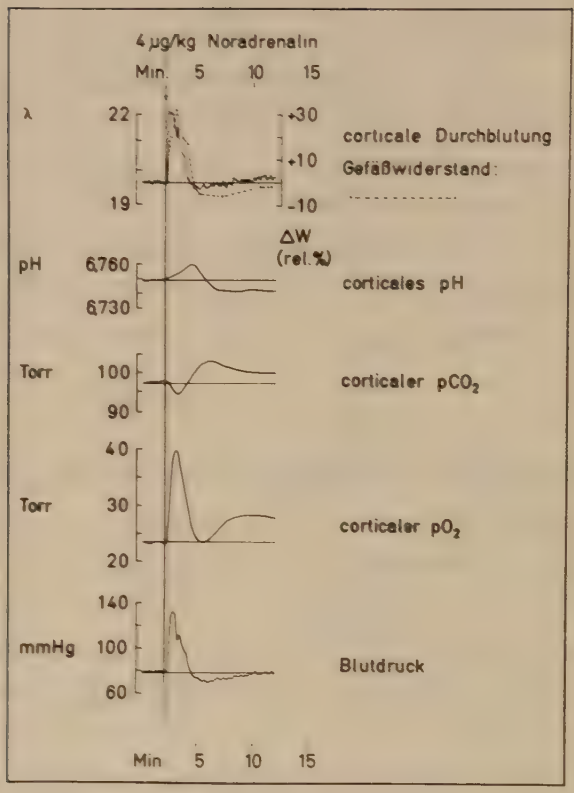

Abbildung 2

(Legende zu Abb. 2 s. Seite 18 u. 19)

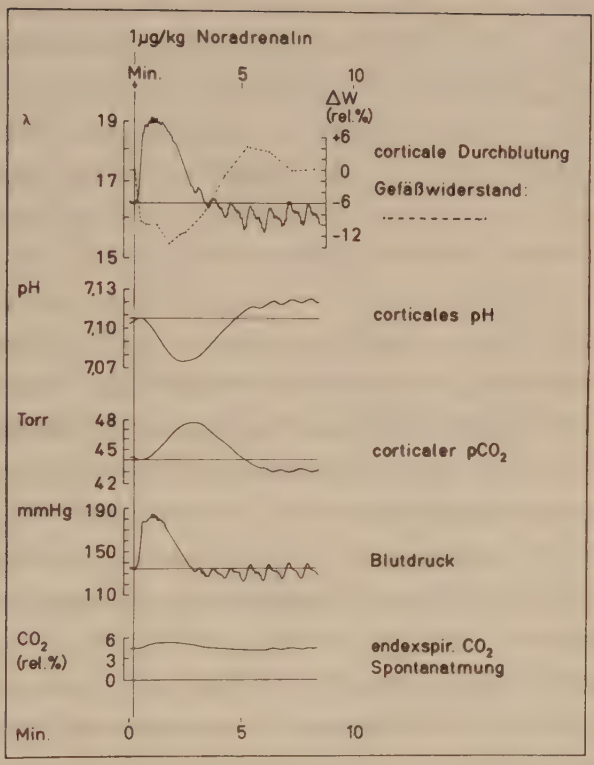

Abbildung 3

(Legende zu Abb. 3 s. Seite 19)

Legenden zu den Abbildungen 1 - 3

Abbildung 1

Wirkung von 1/ug/kg Noradrenalin (i.v.) bei künstlicher Beatmung auf corticale Durchblutung (λ), corticales pH, corticaler pCO_2 und pO_2, Blutdruck (Mitteldruck) der Brustaorta und den exspiratorischen CO_2 (Indikator für Blut-CO_2-Druckänderungen). $\Delta W = \Delta P/\Delta\lambda$ stellt die rechnerisch ermittelten corticalen Gefäßwiderstandsänderungen in rel. % graphisch dar. Nach steilem initialen Anstieg der Durchblutung, des pH, des pO_2 und des Blutdrucks, kommt es zu Schwankungen der Durchblutung, deren Richtung und Größe in Zusammenhang mit den corticalen Säure-Basen-Variationen (pH und pCO_2) steht. Trotz des über die Ausgangslage erhöhten Blutdrucks (5 - 6 min nach Injektion) bleibt die corticale Durchblutung konstant oder sinkt sogar leicht ab. Der corticale Gefäßwiderstand ist in dieser Phase bis über 10 % gegenüber der Ausgangssituation angestiegen. Das pH ist alkalischer als vor Injektionsbeginn. Die Durchblutung ist früher als der Blutdruck nach der anfänglichen Auslenkung wieder am Ausgangswert angelangt. Die corticale Wasserstoffionenkonzentration und der pCO_2 sind zu diesem Zeitpunkt stark vermindert.

Abbildung 2

Reaktion bei Verabreichung von 4/ug/kg Noradrenalin (i.v.) unter künstlicher Beatmung und damit konstantem arteriellen pCO_2. Auch hier finden sich die gleichen initialen Veränderungen wie in Abb. 1. Die Durchblutung ist wiederum zeitlich

früher als der Blutdruck am Ausgangswert angekommen. Die Hirngefäße sind zu diesem Zeitpunkt konstrigiert. In der späteren Phase verschiebt sich die corticale Wasserstoffionenkonzentration und der pCO_2 in azidotischer Richtung (verglichen mit dem Ausgangswert). Die Durchblutung bleibt dabei trotz des abgesunkenen Blutdrucks konstant oder steigt sogar leicht an. Die Hirngefäße sind zu diesem Zeitpunkt mäßig dilatiert.

Abbildung 3

Corticale Noradrenalinreaktion (1/ug/kg) bei Spontanatmung. Infolge Hypoventilation nach der Injektion fällt das corticale extrazelluläre pH bzw. steigt der corticale extrazelluläre pCO_2 schon während der initialen Phase der Reaktion. Der endexspiratorische CO_2 ist in seiner Konzentration ebenfalls leicht angestiegen. Die Kurvenverläufe des corticalen pH und der eingezeichneten Gefäßwiderstandsänderungen sind nahezu deckungsgleich. Die corticale Durchblutung steigt infolge des Blutdruckanstiegs und der Dilatation (bis 12 % Gefäßwiderstandsabnahme) mehr an als durch bloßen Druckanstieg zu erwarten gewesen wäre. Die Rückkehr des Blutdrucks zum Ausgangswert erfolgt hier früher als die der corticalen Durchblutung. Nach der postinitialen Reaktionsphase verschiebt sich die Wasserstoffionenkonzentration in alkalischer Richtung, der pCO_2 nimmt entsprechend ab; der Gefäßwiderstand nimmt zu.

Bei Spontanatmung und künstlicher Beatmung unterscheiden sich danach die Reaktionen des pH und des pCO_2 in charakteristischer Weise.

Ähnlich wie bei der Beziehung zwischen injizierter Noradrenalindosis und Durchblutung gibt es auch eine Beziehung zwischen angewendeter Dosis und corticalem extrazellulärem pH. Mit steigender Dosis steigt bei künstlicher Beatmung in der Regel auch das corticale extrazelluläre pH stärker an und der relative Gefäßwiderstand der corticalen Gefäße wird entsprechend größer.

Die Abb. 3 zeigt einen Fall bei Spontanatmung, bei welchem ein andersartiges Verhalten zu beobachten war. Der Gefäßwiderstand nahm nicht wie sonst zu, sondern er nahm bis auf 12 % des Ausgangswertes ab. Hier resultierte aus der Gefäßwiderstandsabnahme und der Blutdruckzunahme eine Durchblutungssteigerung, die beträchtlich höher war, als es bei rein druckpassiver Erhöhung zu erwarten wäre.

Die Beziehungen sind aus Abb. 6 deutlich zu erkennen.

Zeitliche Verschiebungen der Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration und der Durchblutung sind z. T. durch die Trägheit der pH-Elektroden beeinflußt, z. T. auch durch die Diffusionsstrecken vom Gewebe zu den Elektroden (s. Methode). Die Säure-Basen-Variation hat auch deshalb eine zeitliche Latenz gegenüber den schnellen Durchblutungsreaktionen, weil das Auswaschen des CO_2 durch das vermehrt einströmende CO_2-ärmere arterielle Blut eine gewisse Zeit benötigt.

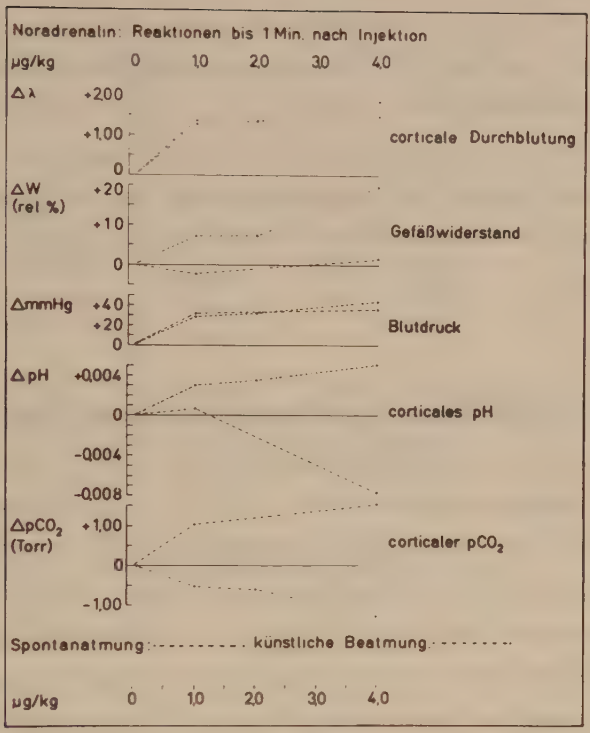

Abbildung 4

Dosis-Wirkungs-Beziehungen der einzelnen Parameter bis 1 min nach Injektion von Noradrenalin. $\Delta\lambda$ = corticale Durchblutungsänderungen, ΔW = Gefäßwiderstandsänderungen.

3. Reaktion des corticalen Sauerstoffdruckes:

Der corticale Sauerstoffdruck reagierte in der Regel entsprechend der corticalen Durchblutung. Mit steigender Dosis nahmen entsprechend der Durchblutungssteigerung auch die Sauerstoffdruckwerte zu (Tab. 1 und 2). Die Beziehungen zwischen corticalem Sauerstoffdruck und corticaler Durchblutung sind aus den Kurvenbeispielen und aus den errechneten Korrelationen ersichtlich (Tab. 5 und 6, Abb. 1,2 und 5).

4. Blutdruckreaktionen und corticaler Gefäßwiderstand:

Nach der initialen Druckerhöhung zeigte der $P_{(art.)}$ in der Regel ein gegenläufiges Verhalten zum corticalen CO_2-Druck und der corticalen Wasserstoffionenkonzentration. In der initialen Phase bis 1 Minute nach Injektion wurde sowohl bei Spontanatmung als auch bei künstlicher Beatmung der Gefäßwiderstand höher. Die Widerstandserhöhungen bei Spontanatmung waren bei Steigerung der Dosis im Gesamtverlauf der Reaktionen vergleichsweise kleiner.
Die Abb. 3 zeigt ein Beispiel, bei welchem schon während der initialen Phase eine Verminderung des corticalen pH und ein entsprechender CO_2-Anstieg auftrat. Dabei kam es zu einer Verminderung des Gefäßwiderstandes schon während der initialen Reaktionen. In der Phase nach der initialen Reaktion zeigen sich deutliche Korrelationen zwischen Gefäßwiderstand und corticaler Wasserstoffionenkonzentration bzw. corticalem pCO_2 (statistische Sicherung s. Abb. 5 und6).

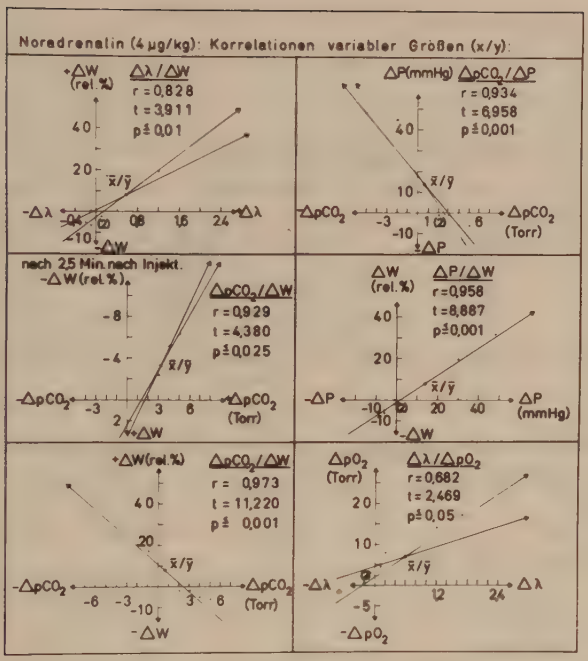

Abbildung 5

Zusammenhänge der verschieden gewählten Bezugsparamter (x/y) zur Reaktion der Abb. 2. (Zeichenerklärung: $\Delta\lambda$ = Durchblutungsänderungen, ΔW = Gefäßwiderstandsänderungen, ΔP = Blutdruckänderungen, ΔpCO_2 = Kohlensäuredruckänderung, ΔpO_2 = Sauerstoffdruckänderung, r= Korrelationskoeffizient, t = t-Wert der Student-Verteilung für $r \neq o$, p = Probabilitas des zugehörigen Korrelationskoeffizienten). Alle Beziehungen weisen als Ausdruck der bestehenden Korrelation einen hohen Korrelationskoeffizienten auf.

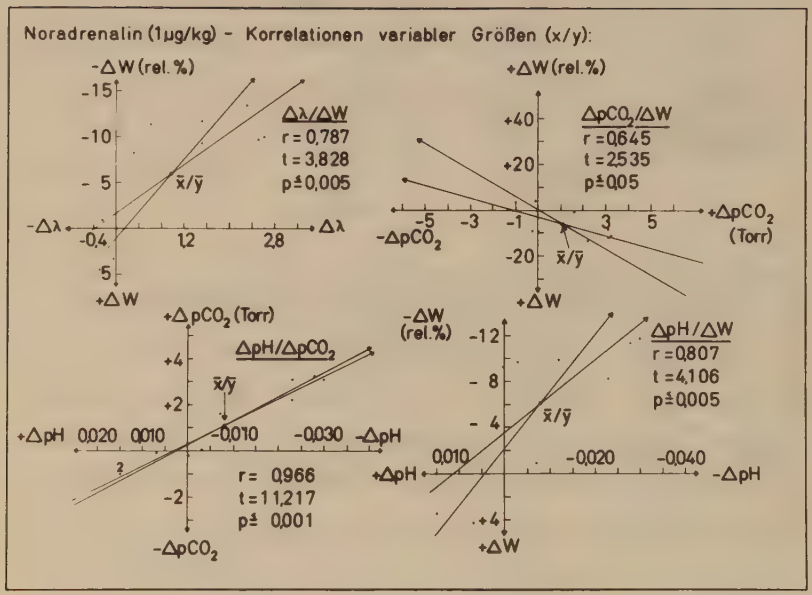

Abbildung 6

Die in dieser Abbildung wiedergegebenen verschiedenen Korrelationen betreffen die Abb. 3. Auch in diesem Beispiel sind die Korrelationskoeffizienten (r) statistisch signifikant. Die eingezeichneten Punkte stellen Meßpunkte der beiden miteinander verglichenen Variablen (x/y) dar. Diese Meßpunkte wurden zu korrespondierenden Zeiten über den Verlauf einer einzelnen Reaktion ermittelt. $\bar{x}/\bar{y}$ repräsentieren den Mittelwert der jeweiligen Vergleichsgröße, durch welchen die beiden Regressionsgeraden verlaufen.

5. Endexspiratorische CO_2-Konzentration:

In 22 von 38 Fällen blieb die endexspiratorische CO_2-Konzentration im Verlauf des Versuchs bei künstlicher Beatmung konstant. In den übrigen Fällen kam es zu minimalen Abweichungen der CO_2-Konzentration in der Exspirationsluft: in 9 Fällen reagierten corticaler CO_2-Druck und endexspiratorische CO_2-Konzentration gleichsinnig, in 7 Fällen gegensinnig.

Bei Spontanatmung kam es, wie in Abb. 3 zu ersehen ist, für kurze Zeit zu leichten Erhöhungen des $EECO_2$. Der Abfall des corticalen pH fiel zeitlich mit dem Anstieg der CO_2-Konzentration in der exspiratorischen Luft zusammen. In 2 von 8 Reaktionen kam es bei Spontanatmung nach Injektion von Noradrenalin zu einer kurzen Atemdepression. Hierdurch ist das abweichende Verhalten einiger Reaktionen auf der Gehirnrinde zu erklären, denn bei Atemdepression kam es zu einem Anstieg des endexspiratorischen CO_2 und des corticalen pCO_2, was mit einem Abfall des corticalen extrazellulären pH verbunden war (siehe z. B. Abb. 3).

II Pentobarbital (= Nembutal)

1. Corticale Durchblutung und corticale Säure-Basen-Verhältnisse:

Durch eine große Zahl von Untersuchungen (Übersichten SOKOLOFF, 1959; BETZ, 1969) und experimenteller Arbeiten (KETY, 1948; INGVAR, 1967; BERNSMEIER, 1959; BETZ und Mitarb., 1965; GOTTSTEIN, 1961; u. a.) ist nachgewiesen, daß Barbiturate zu einer Verminderung der Hirndurchblutung mit gleichzeitiger Verminderung des Sauerstoffverbrauchs des Gehirns führen.

Die Reaktion des cerebralen corticalen Säure-Basen-Haushalts ist unter diesen Medikamenten bisher nicht fortlaufend gemessen worden. Da die Barbiturate sowohl auf den Energiestoffwechsel des Großhirns als auch auf das Atemzentrum wirken, ist es notwendig, die Interaktion zwischen atemregulatorischer Beeinflussung des Gehirngefäßsystems und den direkten Effekten auf die Gehirngefäße zu beachten. Deshalb erscheint es zweckmäßig, die Reaktion der Durchblutung zunächst bei Spontanatmung und anschließend bei künstlicher Beatmung zu untersuchen.

Unter Spontanatmung findet sich eine mäßige Durchblutungsverminderung, die wesentlich geringer ist als bei künstlicher Beatmung. Dabei sinkt der Blutdruck in der betrachteten Zeit (im Mittel 11,5 min bei künstlicher Beatmung und 12,1 min bei Spontanatmung) stärker ab als bei künstlicher Beatmung. (Mittelwerte: -12,2 mmHg bei spontaner Atmung und -5,7 mmHg bei künstlicher Beatmung).

Tritt nach der Injektion von Barbiturat eine Erhöhung der Wasserstoffkonzentration des Cortex auf, so übersteigt die Gehirndurchblutung in der Regel die Ausgangslage oder sie bleibt gleich. Über die Depression der Atmung mit Anstieg des corticalen pCO_2 und der corticalen Wasserstoffionenkonzentration werden die Gehirngefäßwiderstände so verändert, daß es trotz niederem Sauerstoffverbrauch zu einer Steigerung der lokalen corticalen Durchblutung kommen kann. Abb. 8 zeigt ein derartiges Beispiel.

Bei künstlicher Beatmung fällt die Durchblutung während der Reaktionszeit ab (im Mittel um $0{,}664 \cdot 10^{-4}$ cal · cm · $sec^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}$; siehe Abb. 7 und 9).

Es zeigt sich aus der Abbildung 7, daß nach initialer Änderung der Blutdruck wieder in Richtung auf den Ausgangswert ansteigt, ihn sogar übersteigt, daß aber die Durchblutung den Ausgangswert nicht wieder erreicht, sondern daß sie sogar eine Tendenz zu weiterer Verminderung zeigt. Während dieser Zeit besteht extrazellulär eine relative Alkalose (verglichen mit dem Ausgangswert). Der corticale pCO_2 sinkt entsprechend ab. Die Korrelation von Gefäßwiderstand und Wasserstoffionenkonzentration ist auch hier deutlich (Abb. 10 und 11).

In 4 von 8 Fällen trat initial nach der Injektion von Pentobarbital eine geringfügige kurzdauernde Wasserstoffionenkonzentrationserhöhung auf. Diese fiel in den Zeitraum des steilen Durchblutungsabfalls am Anfang der Reaktion (Abb.7). Nur in einem Fall bei künstlicher Beatmung wurde während der gesamten Beobachtungszeit das lokale corticale pH azidotisch (Δ pH: -0,0469). Hierbei fiel die Durchblutung weit unter den im Mittel angegebenen Wert ($\Delta\lambda$: -1,158).

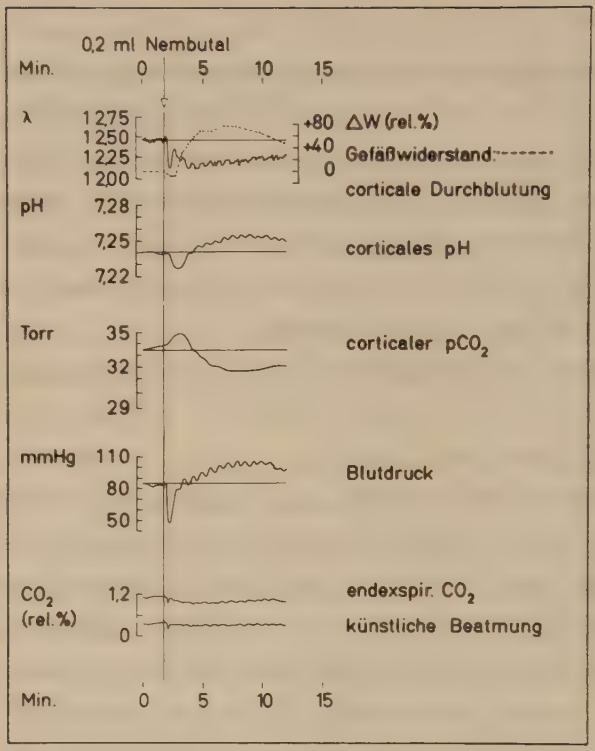

Abbildung 7

Reaktion nach i.v. Injektion von 0,2 ml Nembutal bei künstlicher Beatmung. Nach initial steilem Durchblutungsabfall bleibt die lokale Durchblutung weit unter dem Ausgangswert obwohl der Blutdruck stark angestiegen ist. Die Wasserstoffionenkonzentration und der corticale pCO_2 sind zu dieser Zeit abgefallen. Die Gefäße sind konstrigiert; der Gefäßwiderstand hat zugenommen. Der endexspiratorische CO_2 ist nur minimal verändert.

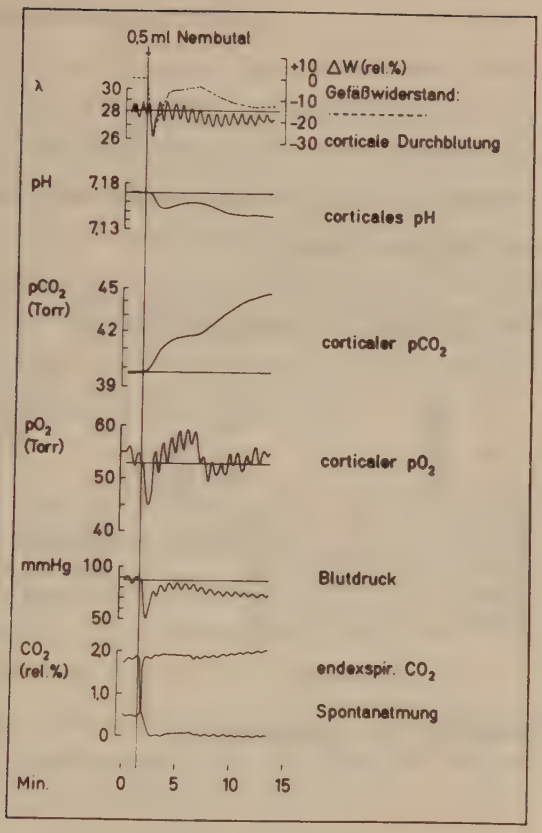

Abbildung 8

Reaktion nach i.v. Injektion von 0,5 ml Nembutal bei Spontanatmung. Im Gegensatz zur künstlichen Beatmung (Abb.7) nimmt hier die corticale Wasserstoffionenkonzentration, der corticale extrazelluläre Kohlendioxyddruck und die endexspiratorische CO_2-Konzentration (nach anfänglicher kurzfristiger Atemdepression) zu. Die Durchblutung steigt leicht an oder bleibt rel. konstant, trotz des erniedrigten Blutdrucks. Nach etwa 2 min nach Injektion bestehen hochsignifikante Korrelationen zwischen pH bzw. pCO_2 zum Gefäßwiderstand (Δ W) (s. Abb. 10). Der corticale pO_2 ist angestiegen.

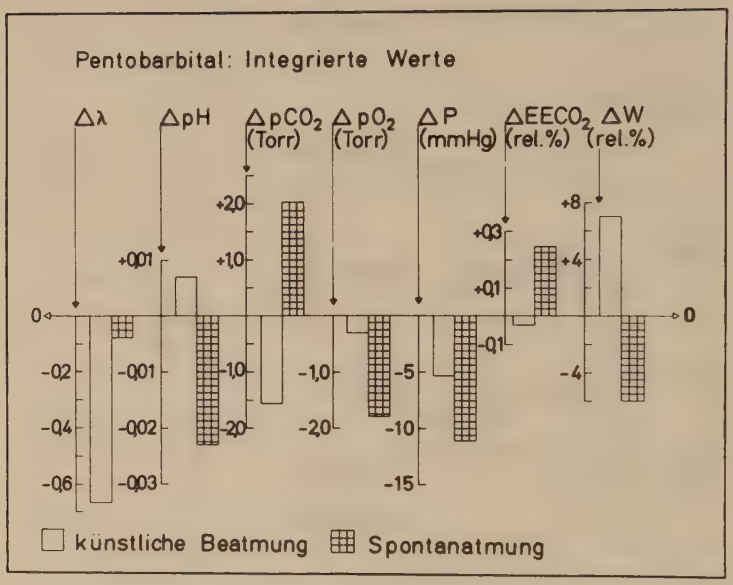

Abbildung 9

Gegenüberstellung der Pentobarbitalwirkungen bei künstlicher Beatmung und Spontanatmung.
Durchblutung ($\Delta\lambda$), corticale Wasserstoffionenkonzentration (Δ pH), corticaler Kohlensäuredruck (ΔpCO_2), corticaler Sauerstoffdruck (ΔpO_2), endexspiratorischer CO_2 ($\Delta EECO_2$) und Gefäßwiderstand (Δ W).
Mittelwerte der Injektionsdosen bei künstlicher Beatmung = 30,5 mg, Pentobarbital, bei Spontanatmung = 18,5 mg Pentobarbital.

2. Endexspiratorischer CO_2:

Bei Spontanatmung waren 2 Reaktionsformen beobachtbar: in 6 von 7 Fällen kam es zu Verlangsamungen der Atmung und Erhöhung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration. In einem Fall hyperventilierte das Tier bei Erhöhung des Gehirn-pCO_2 und es erfolgte sekundär eine Verminderung der endexspiratorischen CO_2-Konzentration. Bei künstlicher Beatmung waren die Änderungen der alveolären CO_2-Konzentration so geringfügig, daß eine signifikante Verschiebung nicht gemessen werden konnte.

3. Corticaler Sauerstoffdruck:

Der corticale Sauerstoffdruck sank in der Regel nicht entsprechend der Verminderung der Hirndurchblutung ab, sondern wurde erst bei Unterschreiten einer kritischen Grenze vermindert. Diese Dissoziation von Sauerstoffdruckänderungen und Durchblutungsänderungen hat ihre wahrscheinliche Ursache darin, daß die von vielen Autoren beobachtete Minderung des cerebralen Sauerstoffverbrauchs während der Barbituratnarkose den Sauerstoffdruck hochhält, obgleich die Durchblutung absinkt. Für diesen Mechanismus spricht auch, daß mit abnehmendem pCO_2 in diesen Fällen der pO_2 extrazellulär ansteigt (Abb. 8 und 12).

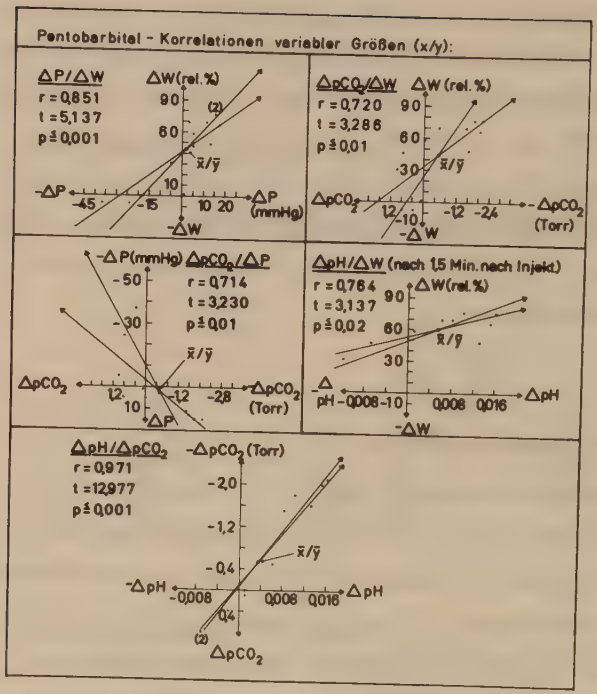

Abbildung 10

Beziehungen zwischen den Parametern der Abb. 7 (Nembutalreaktion bei künstlicher Beatmung).
Zeichenerklärung: ΔP = Blutdruckänderung, ΔW = Gefäßwiderstandsänderung, r = Korrelationskoeffizient, t = t-Wert der Student-Verteilung für r ≠ o, p = Probabilitas.
Die Korrelationen der gewählten Beispiele sind alle signifikant.

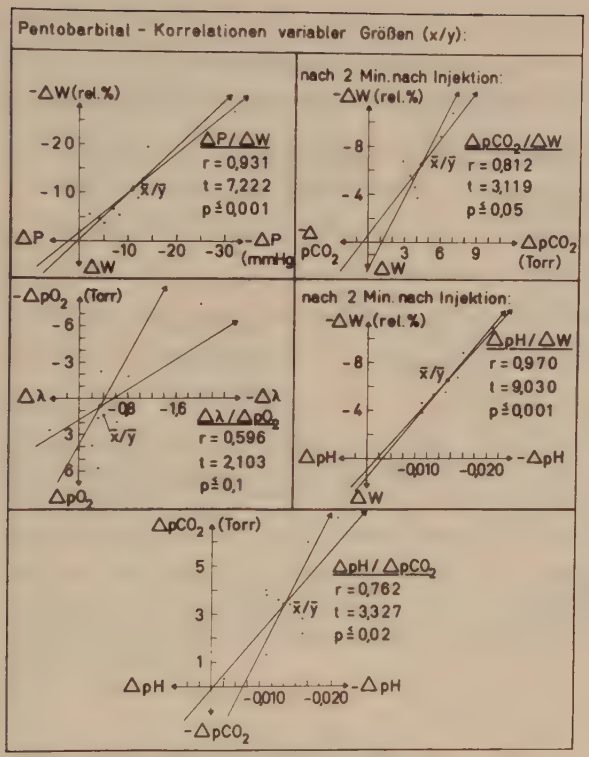

Abbildung 11

Die Darstellungen der Korrelationen in dieser Abbildung entsprechen den Nembutalreaktionen der Abb. 8 (Spontanatmung). Die eingezeichneten Punkte stellen Meßpunkte der gewählten Vergleichsparameter zu korrespondierenden Zeiten über den Verlauf einer Reaktion dar.

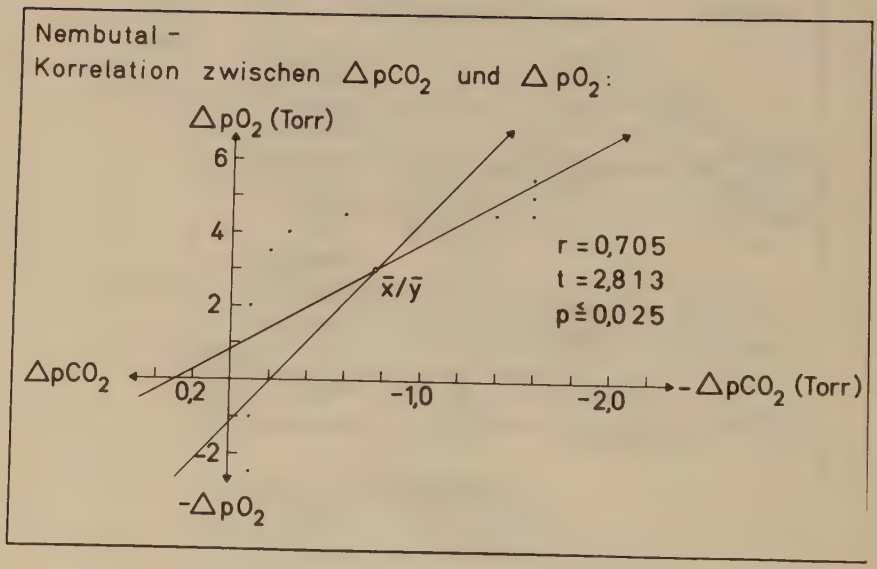

Abbildung 12.

Beziehungen zwischen corticalen extrazellulären Sauerstoff- und Kohlensäuredruckwerten nach i.v. Injektion von Nembutal. Mit Abfall des corticalen pCO_2 steigt der pO_2 an.

4. Blutdruckverhalten:

15 - 30 sec nach Injektion von Pentobarbital fiel der Blutdruck in allen Fällen steil ab. Der Druckabfall betrug in Einzelbeobachtungen bis zu 50 mm Hg. Durchschnittlich war die Drucksenkung bei spontan atmenden Tieren in der Gesamtbeobachtungszeit ausgeprägter als bei künstlicher Beatmung. Im Mittel betrug die Senkung des Blutdrucks (integriert über die Reaktionszeit) bei Spontanatmung - 12 mmHg, bei künstlicher Beatmung - 6 mmHg. Im Verlauf der Reaktion bei künstlicher Beatmung fand sich in 7 von 8 Fällen nach anfänglicher Senkung ein Wiederanstieg des Blutdrucks zum und über den Ausgangswert. Die Drucksteigerung trat in Verbindung mit einer extrazellulären corticalen relativen Alkalose auf (Abb. 7 und 10).
Bei denjenigen Versuchen, bei denen der Blutdruck erniedrigt blieb, war auf dem Cortex das pH niedriger als vor dem Versuch (Abb. 8). Diese Beziehungen kommen in der Berechnung der Korrelationen und Regressionen zum Ausdruck, (Abb. 10).

5. Corticaler Gefäßwiderstand:

Bei künstlicher Beatmung nimmt im Mittel der Gefäßwiderstand zu, während er bei Spontanatmung abnimmt (Steigerung um 7 % bei künstlicher Beatmung im Mittel, Abfall um durchschnittlich 6 % bei spontaner Atmung; siehe Darstellung in Abb. 9). Aus der Berechnung des Korrelationskoeffizienten (aus Änderungen der pH-Werte und Änderungen der Gefäßwiderstände des Reaktionsablaufs ermittelt) geht eine signifikante Beziehung zwischen den beiden Variablen hervor (Abb. 10 und 11).

III. Adrenolitico (= F.I. 6714)

Bei der Untersuchung des adrenolytisch wirksamen Gefäßdilatators wurden

1. die Dosis-Wirkungs-Beziehungen auf Durchblutung, Blutdruck und Gefäßwiderstand,
2. die Einflüsse auf das cerebrale Säure-Basen-Gleichgewicht und
3. auf die Reagibilität der Gehirngefäße unter veränderten Ausgangssituationen betrachtet.

1. Corticale Durchblutung:

Tabelle 12 und Abb. 17 stellen die Reaktionen 1 min nach intravenöser Injektion des Stoffes dar. Wie daraus ersichtlich ist, nimmt die Durchblutung bis zu einem kritischen Wert des Blutdruckabfalls zu. Dieser Wert wird bei den einzelnen Tieren nicht bei der gleichen Dosis erreicht, jedoch sieht man, daß die kritische Grenze im allgemeinen zwischen 10 - 40 ug/kg erreicht wird. Bei weiterem Anstieg der Dosis nimmt die Durchblutung in der Regel ab.
In Tabelle 13 und Abb. 18 sind die integrierten Werte über die gesamte Reaktionszeit dargestellt. Die Reaktionen bei der Integration ähneln denjenigen Werten, die bis 1 min nach Injektion gefunden wurden.
Der starke Abfall des arteriellen Mitteldruckes bestimmt bei höheren Dosen im Wesentlichen die Größe der Hirndurchblutung. Die Abnahme des Gehirngefäßwiderstandes ist im Verhältnis zur Blutdrucksenkung zu gering. Bei Spontanatmung ist der Durchblutungsabfall im Mittel geringer als bei künstlicher Beatmung.

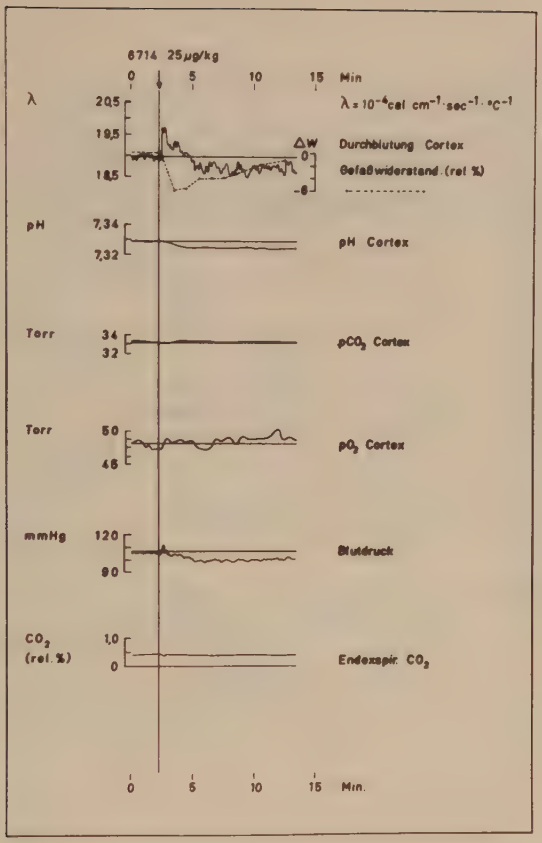

Abbildung 13

Reaktion auf 25 µg/kg Adrenolitico (F.I. 6714) i.v. bei künstlicher Beatmung. Die kurzfristige corticale Durchblutungssteigerung ist von den corticalen Säure-Basen-Veränderungen unabhängig, ebenso der Gefäßwiderstand. Der Blutdruck hingegen korreliert mit den pH-Variationen.

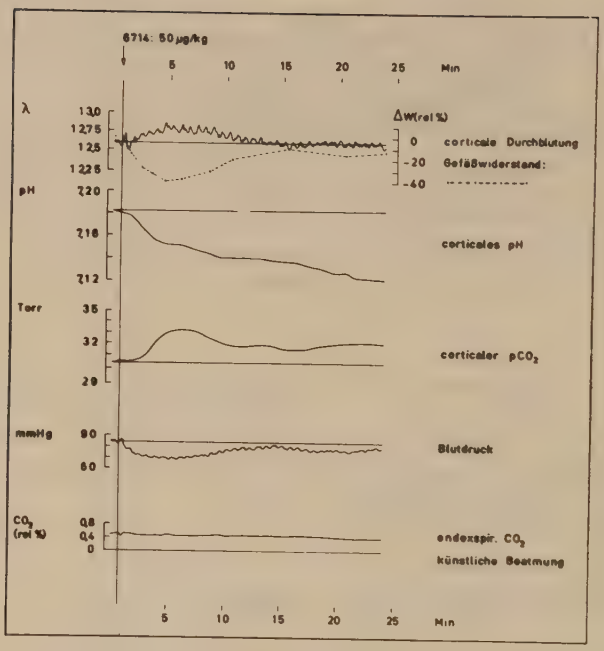

Abbildung 14

Reaktion auf 50/ug/kg Adrenolitico i.v. bei künstlicher Beatmung. Der corticale Gefäßwiderstand nimmt hier überproportional zum Blutdruckabfall ab. Der zeitliche Verlauf des corticalen pH und pCO_2 dissoziiert ab der Zeitmarke 6. Der Umkehrpunkt des corticalen pH zum Ausgangswert ist nach 25 min nach Injektion noch nicht erreicht. Corticale Durchblutung, corticaler Gefäßwiderstand und Blutdruck stehen zum corticalen pCO_2 in hochsignifikanten Beziehungen.

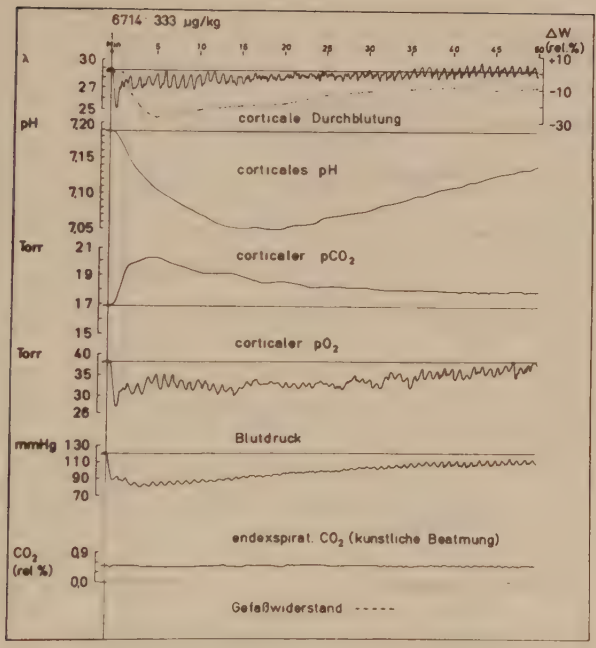

Abbildung 15

Reaktion auf 333/ug/kg Adrenolitico i.v. bei künstlicher Beatmung. Auch hier zeigt sich das bei künstlicher Beatmung in 60 % der Fälle beobachtete dissoziative Verhalten von corticalem pH und pCO_2. Gefäßwiderstand und Blutdruck weisen starke Beziehungen zum corticalen pCO_2 auf. Der endexspiratorische CO_2 - Indikator für den arteriellen Kohlensäuredruck - bleibt trotz ausgeprägter corticaler Azidose konstant.

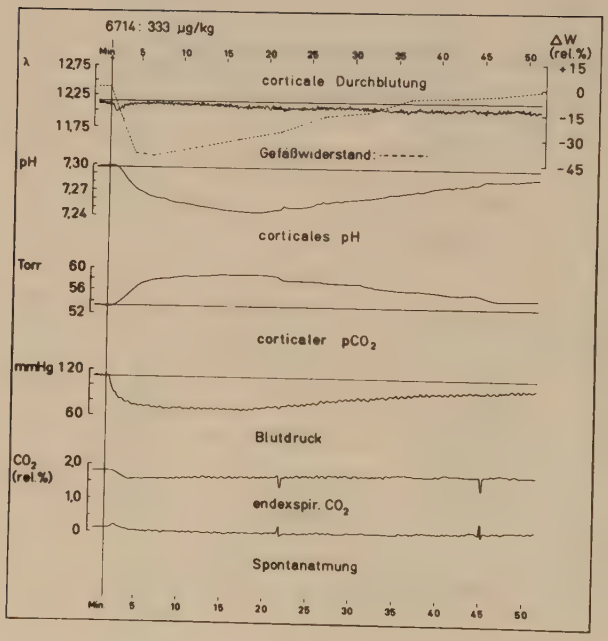

Abbildung 16

Reaktion auf 333 µg/kg Adrenolitico i.v. bei Spontanatmung. Trotz einer massiven Blutdrucksenkung bleibt die corticale Durchblutung konstant. Der corticale Gefäßwiderstand (Δ W) nimmt bis zu 42 % ab. Corticales pH und corticaler pCO_2 zeigen einen spiegelbildlichen Verlauf vom Anfang bis zum Ende der Reaktion. Während des Reaktionsablaufs hyperventilierte das Tier (kommt in der Abbildung nicht zur Darstellung).

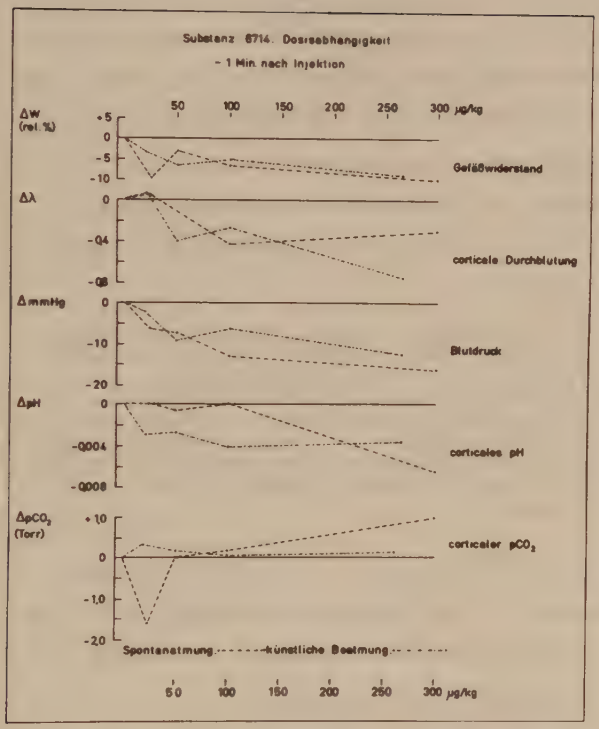

Abbildung 17

Dosis-Wirkungs-Beziehungen des Adrenolytikums zu den verschiedenen Parametern bis 1 min nach Injektion.
Während bis 25 µg/kg im Mittel die Durchblutung bei mäßigem Blutdruckabfall noch ansteigt, fällt die Durchblutung bei höheren Dosen kontinuierlich ab.

- Zahlen der Versuche s. Tab. 12 -

Mit steigender Dosis nimmt der CO_2-Druck und die Wasserstoffionenkonzentration auf dem Cortex zu. Die Änderung der Durchblutung bei maximalem pH-Abfall zeigen die Tabellen 14 und 15. Danach ist bei spontan atmenden Tieren der jeweilig einer bestimmten Dosis zugehörige Absolutwert der pH-Änderung und der negative Zuwachs der pH-Werte bei zunehmender Dosis geringer als bei künstlicher Beatmung. Mit der Zunahme wird der Durchblutungsabfall bei steigender Dosis bei künstlicher Beatmung geringer. Bei Spontanatmung ist eine Beziehung zwischen pH-Änderungen und Durchblutungsänderungen nicht zu erkennen.

Bei Tieren, die eine Stunde an hohen CO_2-Gehalt in der Atemluft exponiert und wahrscheinlich hinsichtlich der cerebralen Gefäßregulation vorgeschädigt waren, zeigt sich bei gleichen Dosen eine stärkere Durchblutungsabnahme. Der etwas stärkere Blutdruckabfall steht einem nur geringen Dilatiervermögen der Gehirngefäße gegenüber. Dieses Verhalten entspricht demjenigen bei mangelhafter cerebraler Autoregulation (HARPER, 1965).

Über die Dauer der Reaktionen gibt die Halbwertszeit Auskunft (Tabellen 16-19), welche so ermittelt wird, daß die Zeit bis zur Rückkehr auf die Hälfte der maximalen Auslenkung des Parameters gemessen wird.
Nach Erstinjektion treten in der Regel bei jeder weiteren Gabe von Adrenolitico ausgeprägte blutdrucksynchrone Schwankungen der corticalen Durchblutung auf. Durch Injektion von geringen Mengen Flaxedil ließen sich derartige Schwankungen in ihrer Amplitude weitgehend unterdrükken.

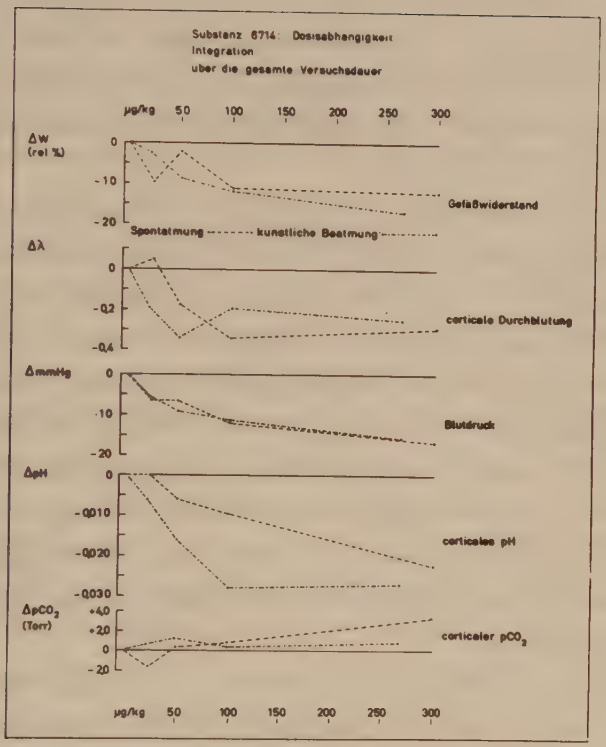

Abbildung 18

Dosis-Wirkungs-Beziehungen des Adrenolytikums zu den verschiedenen Parametern in der Integration über die gesamte Reaktionsdauer.

- Zahlen der Versuche s. Tab. 13 -

2. Corticales pH und corticaler CO_2-Druck:

Im Durchschnitt aller Fälle trat nach 0,4 bis 0, 6 min nach Injektion bei künstlicher Beatmung und etwa konstantem endexspiratorischem CO_2 eine extrazelluläre corticale Azidose auf. Bei der Spontanatmung ist durch die Interaktion der Ventilation mit den Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt des Blutes eine unterschiedliche Reaktion zu beobachten.

Steigt die CO_2-Konzentration an und wird dadurch eine Hyperventilation ausgelöst, so wird der cerebrale pH-Wert konstant gehalten oder steigt sogar leicht an, was möglicherweise durch eine azidotische Reaktion im Bereich der peripheren Chemoreceptoren verursacht ist.

Diese Reaktionen sind von der Dosis abhängig: Bei Dosen bis 50/ug/kg liegen die Werte des Kohlendioxyddruckes auf dem Cortex bei Spontanatmung unterhalb derjenigen bei künstlicher Beatmung, bei Dosierungen von 100/ug/kg und mehr steigen die CO_2-Drucke bei Spontanatmung deutlich an (Abb. 18).

Bei künstlicher Beatmung änderte sich in 22 von 37 Reaktionen das bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Injektion genau gegenläufige Verhalten von corticalem pH und corticalem pCO_2 dahin, daß bei weiter abfallendem pH auf der Gehirnoberfläche der Kohlendioxyddruck zum Ausgangswert zurückstrebte (siehe Abb. 15 und Tabellen 16, 17 und 19 über die Zusammenstellung der Reaktionszeiten von pH und pCO_2 bei künstlicher Beatmung.)

Der Umkehrpunkt, bei dem der zunächst erhöhte CO_2-Druck wieder zum Ausgangswert zurückkehrte, lag im Mittel bei 5 min nach Injektion (Abb. 15)und war dosisunabhängig; der Umkehrpunkt der Wasserstoffionenkonzentration in Richtung auf den Ausgangswert lag bei mehr als 19 min. In vielen Fällen wurde er innerhalb der Beobachtungszeit der Reaktion nicht mehr ermittelt, weil der Ausgangswert überhaupt nicht mehr erreicht wurde und trotz Normalisierung des CO_2-Druckes das corticale pH azidotisch blieb.
Bei der Beobachtung dieses Verhaltens zeigten sich erhebliche Unterschiede bei spontan atmenden und künstlich beatmeten Tieren. Bei den spontan atmenden Tieren waren in allen Fällen pH und pCO_2 gegensinnig bis zum Ende der Beobachtungsperiode (Abb. 16), so daß hier die intakte Atmungsregulation die homöostatische Einstellung im extrazellulären Raum des Gehirns bestimmt.
Der Umkehrpunkt bei Spontanatmung lag im Durchschnitt bei 10,5 min. Im Gegensatz zur künstlichen Beatmung verschob sich bei zunehmender Dosis der Umkehrpunkt der pH- und pCO_2-Reaktionen zur Ausgangslage hin um mehrere Minuten: bei 50/ug/kg betrug er 5,5 min, bei 100/ug/kg 6,5 min, bei 300/ug/kg 16,6 min. Aus den Tabellen 16-19 sind die Halbwertszeiten der Reaktionsparameter und andere Reaktionszeiten ersichtlich.
Die Kopplung der Atmungsregulation mit den Änderungen des pCO_2 und pH auf dem Gehirn ergibt sich auch daraus, daß die Reaktion des endexspiratorischen CO_2 zeitlich mit der Veränderung des corticalen CO_2-Druckes zusammenfiel.

3. Corticaler Sauerstoffdruck:

Der corticale extrazelluläre Sauerstoffdruck verlief in der Regel parallel mit der Durchblutung (Abb. 15).

4. Blutdruck und corticaler Gefäßwiderstand:

Der Blutdruck wurde mit steigender Dosis von Adrenolitico zunehmend gesenkt. Bei der Errechnung der corticalen Gefäßwiderstandsänderungen zeigte sich, daß bei Rückkehr des Blutdrucks zum Ausgangswert der corticale Gefäßwiderstand in 50,2 % früher zurückgekehrt war.
Hierbei korrespondierte, wie die Darstellung der pCO_2-Werte und Gefäßwiderstandswerte ergab, die Veränderung des extrazellulären pCO_2 mit den corticalen Gefäßwiderständen. (Abb. 14, 15, 16). Die Reaktionen von Blutdruck, Gefäßwiderstand und Durchblutung bei maximalem pH-Abfall erläutert die Tabelle 14.
Bei der Betrachtung der Beziehungen der einzelnen Größen zueinander (Abb. 14, 15, 16) ist zu erkennen, daß die Gefäßwiderstandsänderungen spiegelbildlich zu den CO_2-Druckänderungen sind, daß aber auch eine Beziehung zum arteriellen Druckwert besteht (Abb. 19 und 20).
In Tabellen 20 - 23 sind die Korrelationskoeffizienten für die verschieden gewählten Beziehungen wiedergegeben. Die Abb. 19 und 20 zeigen die graphisch im Koordinatensystem veranschaulichten Korrelationen. Bei der Durchsicht der Werte war eine zeitliche Trennung der ermittelten Werte in eine "Initialphase" (etwa bis zur 7. Minute nach Injektion) und eine "Spätphase" sinnvoll.

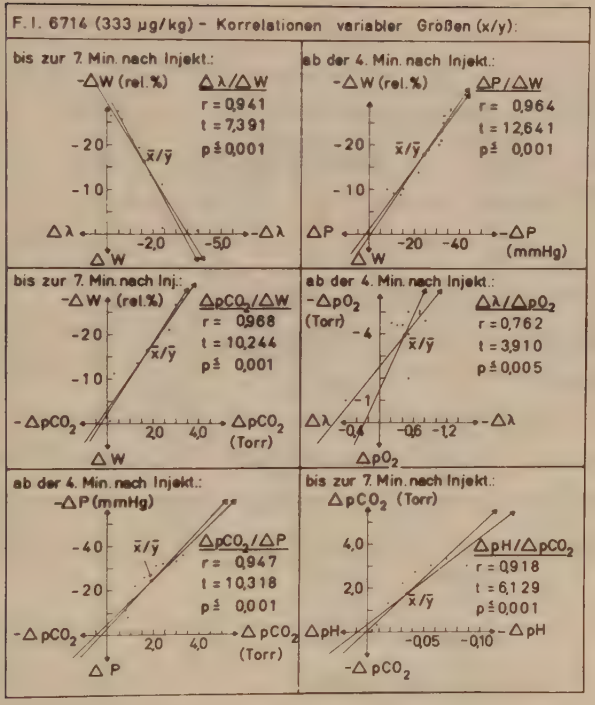

Abbildung 19

Zusammenhänge zwischen den Parametern der Abb. 15. (Reaktionen auf 6714 bei künstlicher Beatmung).
Zeichenerklärung: Δ W = Gefäßwiderstandsänderung, Δ λ = Durchblutungsänderungen, Δ P = Blutdruckänderungen, Δ pCO_2 = Kohlensäuredruckänderung, Δ pO_2 = Sauerstoffdruckänderung, r = Korrelationskoeffizient, t = t-Wert der Student-Verteilung für r ≠ o, p = Probabilitas.

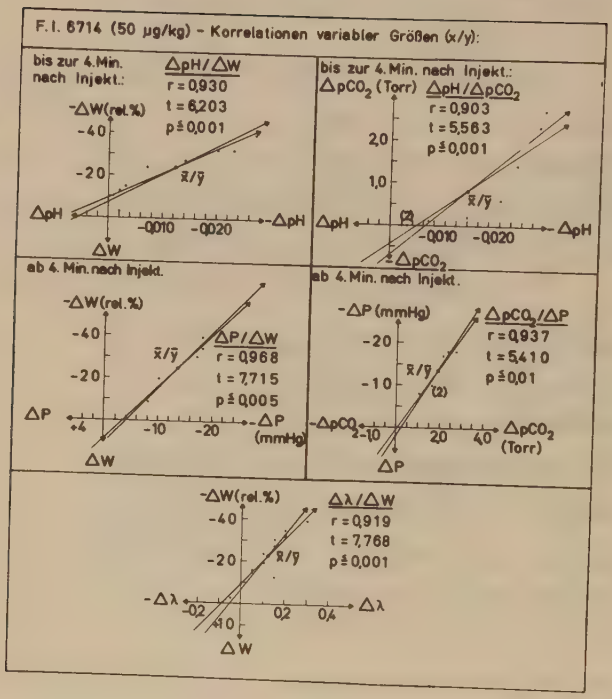

Abbildung 20

Abb. 20 erläutert die Korrelationen zwischen den Parametern der Abb. 14 (Reaktion auf 6714 bei künstlicher Beatmung).

Dabei wurden in den verschiedenen Phasen Korrelationen nach statistischen Methoden berechnet und ermittelt. Während bis zur 7. Minute (Abb. 15) zwischen der Durchblutung und dem Gefäßwiderstand ein "r" von 0,941 besteht ($p \leq 0{,}001$), beträgt bei der Korrelation von Meßpaaren ($\Delta\lambda$ / Δ W) über den gesamten Beobachtungszeitraum von $\sim$ 50 Minuten r = 0,458. Der "r-Wert" hat unter diesem Aspekt nur noch eine stat. Signifikanz von $p \leq 0{,}05$. Beim Blutdruck beginnt die hochsignifikante korrelative Phase zum Gefäßwiderstand erst ab der 4. Minute nach Injektion (r= 0,964), während "r" über die gesamte Versuchsdauer nur einen Wert von 0,646 aufweist.
Auch kommt in der Berechnung des Korrelationskoeffizienten das "dissoziative Verhalten" von pCO_2 und pH wiederum klar zum Vorschein (Übersicht siehe Tabellen 21 und 22).

Neben signifikanten Korrelationen zwischen $\Delta\lambda$ und Δ W, Δ P und Δ W, Δ pH und $\Delta\, pCO_2$, bestehen auch Beziehungen zwischen $\Delta\, pO_2$ und $\Delta\lambda$, $\Delta\, pCO_2$ bzw. Δ pH und Δ W. (siehe Tabellen 20 - 23 und Abb. 19 und 20).

Diskussion Noradrenalin:

Die in der Literatur angegebenen Ergebnisse der Wirkung von intravenös verabreichtem Noradrenalin auf die Hirndurchblutung sind unterschiedlich. Die Diskrepanzen liegen daring begründet, daß Noradrenalin unterschiedlich appliziert wurde (Stoßinjektion, kontinuierliche Infusion), die Hirndurchblutung mit verschiedenen Meßmethoden registriert (integrierende Meßmethoden, lokale Meßmethoden mit Thermosonden, photoelektrische Droprecorder, sinus sagittalis outflow, intracranielle Venendruckmessung) und eine differente Ausgangssituation für die Testung der Noradrenalinwirkung gewählt wurde (ausgeprägte Druckreduktion durch Haemorrhagie oder Ganglienblocker).
Bei Meßmethoden wie der Stickoxydulmethode oder der Krypton^{85}-Clearance wird für die gesamte Meßzeit ein steady state der Durchblutung gefordert. Der steady state kann jedoch mit diesen Methoden allein nicht kontrolliert werden. Mit diesen Methoden sind Kontrollen der Reaktionen der Durchblutung nur dann möglich, wenn die angewendeten Substanzen die Gehirndurchblutung gleichmäßig über längere Zeit erhöhen oder erniedrigen. Nach Untersuchungen der Durchblutungsreaktionen zeigt sich jedoch, daß ein steady state der Durchblutung über 10 min nicht möglich ist, wenn eine Substanz wie das Noradrenalin stoßweise injiziert wird und zu kurzfristigen druckpassiven Durchblutungserhöhungen führt (BETZ und Mitarb., 1966; SCHNELLBÄCHER, 1955; INGVAR, 1956; GOTTSTEIN, 1962; CASELLA u. Mitarb.,1959). Die unter Noradrenalinwirkungen z. T. beobachteten Erniedrigungen (15,31,42,54,62,66)* und Erhöhungen der Gehirndurch-

*Aus Gründen der Vereinfachung wurden bei Aufzählung mehrerer Literaturhinweise die Literaturnummern des Literaturverzeichnisses angegeben.

blutung (31, 53, 54, 66) oder unveränderten Durchblutungsreaktionen (29, 70) sind sämtlich nach kontinuierlichen Infusionen mit derartigen integrierend messenden Methoden gewonnen worden. Sie sind für unsere Betrachtung mit stoßweiser Injektion weitgehend uninteressant, da in der Beobachtungszeit von 10 min bereits eine Reihe von Reaktionen abgelaufen sind, die mit derartigen Methoden nicht erfaßt werden können. Von Autoren, die mit fortlaufend registrierenden Methoden gemessen haben (CAPON, KANZOW, SCHMIDT) wird berichtet, daß Noradrenalin eine Erhöhung des Gehirngefäßwiderstandes durch einen direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur verursache. Ebenso wurde von Autoren, die die Gehirndurchblutung mit diskontinuierlichen, integrierenden Meßmethoden untersuchten, ein vasokonstriktorischer Effekt (31, 42, 54, 62, 66, 70) des Noradrenalin vermutet.

Die vorgelegten Untersuchungen zeigen, daß die Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zumindest zum großen Teil über die Änderung des lokalen Gewebs-pH verläuft. Bei zunehmender Dosierung kam es im Sinne eines gesteigerten CO_2-Spüleffektes der corticalen Durchblutung (infolge Blutdruckanstiegs) auf das Gehirngewebe zu einer lokalen corticalen extrazellulären pH-Erhöhung, was auf die blutdruckbedingte Durchblutungssteigerung einen bremsenden Effekt ausübte. Die autoregulatorisch-konstriktorischen Wirkungen der Säure-Basen-Variationen im Gehirngewebe auf die Hirndurchblutung zeigen sich in den Abb. 1 - 3, sowie in den Korrelationen zu diesen Abbildungen (Abb. 5 und 6). Im Versuch der Abb. 3

kam es infolge einer Hypoventilation (CO_2-Rentention) nach der Injektion zu einem initialen pH-Abfall, was sich bei Blutdruckanstieg in einem überproportionalen Durchblutungszuwachs widerspiegelte. Die Gehirngefäße wurden hierbei nicht wie üblicherweise in der ersten Reaktionsphase konstrigiert, sondern noch um 12 % dilatiert.

Den die Hirndurchblutung modifizierenden Effekt der corticalen Säure-Basen-Änderungen liefert auch das Durchblutungsverhalten in der postinitialen Phase der Schwankungen um den Ausgangswert. Bei relativ alkalischem pH verblieb die Durchblutung unter ihrem Ausgangswert (Konstriktion mit Gefäßwiderstandszunahme), bei relativ azidotischem pH kehrte die Durchblutung zur Ausgangslage zurück und überquerte sie oft in entgegengesetzter Richtung (Dilatation mit Gefäßwiderstandsabnahme), obwohl der Blutdruck noch abgefallen war.

Die Zeit bis zum Nachweis der autoregulatorischen Gefäßeinstellung lag bei ungefähr 45 bis 60 Sekunden und war von der Steilheit der Säure-Basen-Änderungen abhängig. Aus den Abbildungen über die "Korrelationen variabler Größen" und den Versuchsbeispielen gehen diese Beziehungen eindeutig hervor.

Diese Reaktionsweise zeigt, daß auch bei der Noradrenalinwirkung der pH- bzw. pCO_2-Wert des corticalen Extrazellulärraumes die Autoregulation der Gehirngefäße entscheidend bestimmt.

Kompliziert wird die Interaktion von Säure-Basen- und direkter Wirkung des Noradrenalin auf die Gehirngefäße noch

durch einen Einfluß des pH- bzw. pCO_2 auf das Verhalten des Systemblutdrucks (6). Eine relative Alkalisierung bzw. Azidose bei konstantem $pCO_{2(art.)}$ kann auch den Blutdruck, der unter Noradrenalin ansteigt (12, 14, 17, 18, 26, 31, 39, 42, 46, 53, 54, 59, 62, 66, 70, u.a.) im weiteren Verlauf beeinflussen. Eine relative Alkalisierung des Gehirns führte oft zu einem Wiederanstieg des Blutdrucks nach seiner intialen Auslenkung (steiler Anstieg und Abfall) über die Ausgangslage, während nach relativer Azidose der Blutdruck den Ausgangswert nicht mehr erreichte. Die Ursache der Wirkung des extrazellulären pH bzw. pCO_2 im Gehirn auf das Verhalten des Systemblutdrucks in seinem weiteren Verlauf nach Abklingen der direkten Wirkung des Noradrenalin auf das periphere Gefäßsystem ist unklar, könnte jedoch mit den Verbindungen zwischen Atem- und Kreislaufzentrum zusammenhängen (HESS, 1938)

Durchblutung und Blutdruck werden bei Konstanz des arteriellen pCO_2 in umgekehrter Weise modifiziert: Bei cerebraler Alkalisierung wird die Durchblutung vermindert und der Blutdruck erhöht, bei cerebraler Azidose steigt die Durchblutung und der Systemdruck fällt. In der Bilanz der die Gehirndurchblutung beeinflussenden Größen wirkt sich dieser Effekt antagonistisch auf die corticale Durchblutung aus.

Der corticale extrazelluläre Sauerstoffdruck ist durch Änderungen der Durchblutung bedingt. Mit zunehmendem Durchblutungsanstieg stieg auch der pO_2 kurzfristig an (6, 19). Die postinitialen Schwankungen des corticalen Sauerstoffdrucks entsprechen ebenfalls dem Durchblutungsverlauf.

Die Ergebnisse entsprechen denen anderer Autoren (42, 66, 70), die keine Beeinflussung des cerebralen Stoffwechsels

durch Noradrenalin fanden.

Die bis zur 1. Minute nach Injektion von Noradrenalin gefundenen differierenden Ergebnisse der corticalen Säure-Basen-Verhältnisse bei Spontanatmung und künstlicher Beatmung (Abb. 4) liegen darin begründet, daß nach Injektion von Noradrenalin bei spontan atmenden Tieren eine kurzfristige Hypoventilation auftrat. Dabei kam es zu atmungsbedingten CO_2-Retentionen, die den auch bei Spontanatmung ablaufenden Spüleffekt - durch die ansteigende Durchblutung mit seiner Alkalisierung des Gewebes - maskierten. Trotz des im Mittel geringeren Blutdruckanstieges war die corticale Durchblutung bis 1 min nach Injektion fast ebenso groß wie bei künstlicher Beatmung. Dies könnte durch die ebenfalls geringere Gefäßwiderstandserhöhung der Hirngefäße erklärbar sein.

Der endexspiratorische CO_2, der als relatives Maß für Kohlensäurekonzentrationsänderungen des arteriellen Blutes angesehen werden kann, änderte sich in 22 von 38 Fällen bei künstlicher Beatmung nicht. Selbst die in den restlichen Fällen zu verzeichnenden minimalen Konzentrationsänderungen des endexspiratorischen Kohlendioxyds dürften praktisch keine gehirngefäßregulative Rolle gespielt haben.

Bei den Reaktionen mit minimalen Änderungen des $EECO_2$ war überdies die Richtung mit minimalen Änderungen nicht einheitlich. In einem Teil der Versuche verminderte sich die CO_2-Konzentration in der Ausatemluft leicht, z.T. erhöhte sie sich minimal.

Pentobarbital:

Trotz der vielfachen Untersuchungen dieses Narkotikums hinsichtlich seines Effektes auf die Hirndurchblutung, bestehen noch keine einheitlichen Auffassungen über dessen Wirkungsmodus. Auch die Ergebnisse über die Durchblutungsänderungen differieren erheblich. Neben Durchblutungsverminderungen (3, 6, 11, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 35, 36, 51, 52, 56, 57, 61, 66, 68, 72) wurden in einzelnen Beobachtungen auch Durchblutungsvermehrungen (11, 21, 35, 66, 71, 72) beschrieben. Von stärkeren Durchblutungserhöhungen berichten WECHSLER und Mitarb. (1951) sowie SOKOLOFF (1959) in seiner Übersicht. Angaben über keine oder nur geringfügige Änderungen der Durchblutung sind ebenfalls mitgeteilt worden (28, 41, 66, 71).
Größte Übereinstimmung der Ergebnisse bestehen in den Veröffentlichungen über die Beeinflussung des Hirnstoffwechsels, bzw. des Sauerstoffverbrauchs oder der corticalen Sauerstoffaufnahme durch Barbituratderivate. Alle Autoren fanden eine Reduktion des Hirnstoffwechsels (3, 6, 20, 24, 27, 35, 36, 38, 49, 51, 52, 56, 57, 66, 71, 72) b-w. eine verminderte Sauerstoffaufnahme (3, 6, 20, 21, 23, 24, 27, 30, 35, 36, 38, 47, 49, 51, 52, 56, 57, 58, 61, 66, 72), obwohl die Durchblutung in einzelnen Fällen erhöht war. In einigen Untersuchungen wurden enge Korrelationen zwischen Hirnstrombild, Stoffwechsel- und Durchblutungsänderungen festgestellt (20, 24, 38, 51, 57, u.a.). Andere Autoren fanden mit zunehmender Narkosetiefe eine zunehmende Stoffwechseldepression (35, 49, 66).

Narkotika beeinträchtigen in entsprechenden Dosen auch das Atemzentrum (46): Daher wurden zur Differenzierung der Wirkungen des Pentobarbital auf die lokale corticale Durchblutung Untersuchungen an spontan atmenden und künstlich beatmeten Tieren vorgenommen. Die gewonnenen Ergebnisse zeigten qualitative und quantitative Unterschiede. Darüberhinaus scheint es anhand der erhobenen Befunde möglich, einen Großteil der in der Literatur bestehenden divergierenden Angaben über die Durchblutungsänderungen zu erklären.

Bei künstlicher Beatmung wurde eine erhebliche Reduzierung der Hirndurchblutung ermittelt (Abb. 7 und 9). Die Abnahme der Durchblutung scheint aber nicht einem einzelnen Mechanismus allein zugeordnet werden zu können. Es sind mindestens 2 Faktoren an der Regulation beteiligt:

I. Zunächst folgte die Durchblutung druckpassiv nach intravenöser Injektion einem initialen Blutdrucksturz;

II. im Anschluß daran - nach Wiederannäherung des Blutdrucks an seinen Ausgangswert - stand die Größe der Durchblutung in hochsignifikanten Beziehungen (Abb. 7 und 10) zu den corticalen extrazellulären pH - bzw. pCO_2-Variationen.

Der anfängliche steile druckpassive Durchblutungsabfall ist möglicherweise auf eine negative inotrope Wirkung des Narkotikums auf die Herzmuskulatur (46) zurückzuführen, mit einer Verminderung des Herz-Minuten-Volumens.

War zu diesem Zeitpunkt die corticale Durchblutungsverminderung sehr ausgeprägt, kam es zu einer Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten im Extrazellulärraum des Gehirns. Die corticale Wasserstoffionenkonzentration und der corticale Kohlendioxyddruck stiegen an. Mit der Anhäufung von sauren Metaboliten wurden die Hirngefäße weit.

Durch die im weiteren Verlauf der Reaktion stärker werdende Stoffwechseldepression, die sich in einer relativen Alkalisierung des extrazellulären corticalen Hirngewebes mit vermindertem Anfall an H^+-Ionen bei verminderter O_2-Aufnahme äußerte, änderte sich auch der Tonus der Hirngefäße. Mit zunehmender metabolischer relativer Alkalose nahm der Gefäßwiderstand wieder zu, und die Durchblutung wurde vermindert. Die Reduktion der oxydativen Prozesse stand mit dem verminderten Anfall an Kohlendioxyd in signifikanter Korrelation (Abb. 12). Somit kann angenommen werden, daß

1. über eine anfänglich cardial bedingte Beeinträchtigung der Hirndurchblutung (Blutdruckabfall infolge vermindertem Herzzeitvolumen);
2. anschließend über die dadurch bedingte Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten eine Gefäßdilatation und
3. durch konsekutive Hirnstoffwechselreduktion (metabolische Alkalisierung) - über eine funktionelle Aktivitätsminderung (24, 20, 57, 38, 47) - eine corticale lokale Minderdurchblutung entsteht.

Die Versuche zeigen darüber hinaus, daß unter Narkotika die autoregulative Steuerung der Hirndurchblutung nicht außer Kraft gesetzt wird.
Ob in der initialen Phase dem Pentobarbital noch eine direkte Beeinflussung der Hirngefäße (Konstriktion) zukommt, kann anhand der gefundenen Werte nicht mit Bestimmtheit gesagt werden.

Bei Spontanatmung konnten gegenüber künstlicher Beatmung qualitative und quantitative Differenzen der Durchblutungsreaktionen festgestellt werden. Die Beeinflussung des Atemzentrums im Sinne einer Hypoventilation bis zu vorübergehendem Atemstillstand (Abb. 8) führte zur Retention von Kohlendioxyd (66, 71, 72).
Dabei kam es auch zu entsprechenden Verschiebungen des corticalen extrazellulären Säure-Basen-Milieus: Das corticale pH fiel ab und der corticale pCO_2 stieg an. Entsprechend dieser Variationen wurde der corticale Gefäßwiderstand und die Durchblutung einreguliert (1, 8, 9, 12, 22, 34, 38, 43, 48, 64, 65).
Mit ansteigendem corticalem pCO_2 (abfallendem pH) nahm die Durchblutung zu oder blieb gleich. Der Gefäßwiderstand nahm ab, die Gefäße waren dilatiert. Diese Befunde wiederum stehen im Gegensatz zu der Behauptung, daß die Durchblutung allein nach den funktionellen und metabolischen Erfordernissen des ZNS reguliert wird; denn in den Beispielen mit Spontanatmung kommt es trotz Reduzierung des Hirn-

stoffwechsels und der elektrischen Aktivität des Gehirns zu einer Mehrdurchblutung. Wenn man jedoch die Konstanterhaltung des Gewebs-pH als geregelte Größe ansieht, wird die corticale Durchblutung diesem Anspruch gerecht und ist nicht im Sinne einer Luxusdurchblutung zu deuten.

Auch der Blutdruck wird durch die Säure-Basen-Veränderungen modifiziert. Nach dem anfänglich steilen Druckabfall steht der Systemdruck in hochsignifikanten Beziehungen zum corticalen extrazellulären Säure-Basen-Haushalt. Eine relative Alkalisierung führt zum Blutdruckanstieg, meist über den Ausgangswert; eine relative azidotische Situation führt nicht zum Wiederanstieg des Blutdrucks zur Ausgangslage (Abb. 7 und 8). Da auch in diesen Fällen der arterielle pCO_2 nicht verändert sein muß (Abb. 7), könnte als Ursache für dieses Phänomen eine Steuerung des Blutdrucks von seiten zentraler Regulationszentren in Betracht kommen.

Anhand der gefundenen Korrelationen zwischen corticalem extrazellulärem Säure-Basen-Haushalt und der Hirndurchblutung einerseits sowie des systemischen Blutdrucks andererseits, stünden dem Organismus zwei Steuerungsmöglichkeiten für die Hirndurchblutung zur Verfügung, die einen übermäßigen corticalen Durchblutungsabfall bzw. Durchblutungsanstieg verhindern könnten: Mit Hilfe dieser doppelten Sicherung ist es möglich, daß z. B. im Falle einer relativ starken Alkalisierung des Hirngewebes unter Barbituratein-fluß (oder anderer Ursachen) eine übermäßige Reduzierung der Durchblutung verhindert werden kann, wenn zur gleichen

Zeit der Blutdruck ansteigt.

Umgekehrt wird eine übermäßige Gesamtdurchblutungserhöhung des Gehirns vermieden, wenn bei cerebraler Azidose ein Blutdruckabfall erfolgt. Die Durchblutungszunahme wäre jedenfalls noch ausgeprägter, wenn der Systemdruck gleich bliebe oder noch anstiege. Die in meinen Versuchen festgestellte Abnahme des Blutdrucks könnte in diesem Sinne interpretiert werden.

Adrenolitico:

Unter Adrenolitico reagierte das Gefäßsystem mit einer geringeren Empfindlichkeit auf einen corticalen pH-Abfall als bei CO_2-Atmung. (Abb. 19 und 20). Bei nur geringen Dilatationen bestanden bereits erhebliche Verschiebungen im Säure-Basen-Gleichgewicht des Extrazellulärraumes im Gehirn.
Die Aufschlüsselung der Wirkung von Adrenolitico auf die Hirngefäße in eine Initialphase (bis zur 5. bis 7. Minute nach Injektion) und eine Spätphase (ab 5. bis 7. Minute nach Injektion) sollte zeigen, daß verschiedene Mechanismen an der Durchblutungsreaktion in den unterschiedlichen Phasen in verschieden starkem Anteil bei der Einstellung der Gefäßweite beteiligt sein können. Bei niederen Dosierungen werden die resultierenden Blutdruckverminderungen nach Injektion durch Zunahme der corticalen Durchblutung kompensiert oder auch überkompensiert; bei mittleren und höheren Dosierungen konnte der zunehmende Blutdruckabfall trotz ausgeprägter Azidose des Gehirngewebes nicht ausgeglichen werden; die Durchblutung fiel mit steigender Dosis zunehmend ab.

In allen Fällen - außer bei niedrigen Dosen bei Spontanatmung - trat nach Injektion von Adrenolitico eine Erhöhung der H-Ionenkonzentration auf der Cortexoberfläche auf. Bei Spontanatmung wurde bei niederer Dosierung durch die gleichzeitig auftretende Hyperventilation der corticale CO_2-Druck erniedrigt; bei höheren Dosen stieg der corticale CO_2-Druck und die Wasserstoffionenkonzen-

tration an.

Während durch die Hyperventilation bei spontaner Atmung bei niederer Dosierung das corticale pH wieder in Richtung auf den Ausgangswert anstieg, fand sich bei künstlicher Beatmung auch bei niederen Dosen eine corticale extrazelluläre Azidose, welche mit weiterer Dosiserhöhung weiter zunahm.

Der Verlauf von corticalem Kohlendioxyddruck und corticalem pH war in diesen Fällen nicht genau gegenläufig. Die Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration überdauerte oft die Änderung der CO_2-Verschiebung. Das spricht dafür, daß es zur Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten (z.B. Laktat) auf der Gehirnoberfläche gekommen war. Die von der Firma Farmitalia (mündliche Mitteilung) mitgeteilte Erhöhung der corticalen Sauerstoffaufnahme spricht ganz in dem Sinn, daß die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration infolge einer metabolischen Änderung entstanden sein könnte.

Da die Korrelationen zwischen H-Ionenkonzentrations- und Gefäßwiderstandsänderungen im Falle der Einwirkung des Adrenolitico - außer in wenigen Ausnahmen (Abb. 14) - nicht so deutlich waren wie bei CO_2-Wirkungen oder Wirkungen einer Barbituratnarkose, bleibt die Möglichkeit offen, daß andere, die Durchblutung modifizierende Einflüsse, zusätzlich wirksam wurden (z.B. Veränderungen des Wassergehaltes des Gewebes).

Wie auch bei der Wirkung von Noradrenalin und Pentobarbital bestand auch bei Adrenolitico eine Beziehung zwischen der Blutdruckänderung und den Änderungen im Säure-Basen-Haushalt; eine Verschiebung im Sinne einer Azidose des Gehirngewebes verminderte den Blutdruck; eine Verschiebung im Sinne einer Alkalose führte zum Wiederanstieg des Blutdrucks. Der $pCO_{2(art.)}$ blieb bei diesen Reaktionen annähernd konstant.

Bei einer Reihe von Tieren, bei welchen in einem Vorversuch für eine halbe bis eine Stunde hohe CO_2-Konzentrationen in der Inspirationsluft gegeben wurden, trat unter Adrenolitico-Applikation eine qualitativ gleichartige Reaktion auf, die jedoch quantitativ different war. Die Abweichungen dieser - in den Ergebnissen nicht besonders aufgeführten - Werte, lassen darauf schließen, daß es bei derartig vorgeschädigten Gehirnen zu Störungen der Autoregulation durch die Azidosen kam (HARPER, 1965) und die Durchblutung druckpassiv reguliert wird. In diesen Fällen war bei Blutdruckabfall eine stärkere Durchblutungsverminderung zu beobachten.

Zusammenfassung

An 28 Katzen wurden Noradrenalin, Pentobarbital (Nembutal) und Adrenolitico (F.I. 6714) auf ihre Wirkung auf die corticale lokale Durchblutung, das corticale pH, den corticalen pCO_2, den corticalen Sauerstoffdruck, den endexspiratorischen CO_2 und den Systemblutdruck untersucht. Die Werte wurden fortlaufend registriert. Der corticale Gefäßwiderstand wurde anhand prozentualer Änderungen von Blutdruck und corticaler Durchblutung rechnerisch ermittelt.

Alle drei Pharmaka veränderten den corticalen extrazellulären Säure-Basen-Haushalt. Es wurde nachgewiesen, daß infolge der Beeinflussung des Gewebsmilieus der Hirngefäßwiderstand einreguliert wurde. Weiterhin fanden sich signifikante Korrelationen von Blutdruck und corticalem pH bzw. pCO_2 bei konstantem, endexspiratorischem CO_2.
Eine relative corticale Azidose verminderte den Gefäßwiderstand (Dilatation) und rief eine Durchblutungssteigerung hervor: eine relative Alkalose erhöhte den Gefäßwiderstand (Konstriktion) und senkte die corticale Durchblutung. Umgekehrt wirkte sich die Interaktion der Säure-Basen-Verschiebungen auf den arteriellen Blutdruck aus: Relative Alkalisierung des Gehirns bei konstantem art. Blut-pH ließ den Blutdruck ansteigen, eine relative Azidose des Gehirns reduzierte ihn.
Die spezifischen Effekte der Pharmaka wurden unter künstlichen und natürlichen Atembedingungen untersucht. Die dabei häufig unterschiedlichen Resultate waren meist auf eine durch respiratorische Änderungen hervorgerufene Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts zurückzuführen.

Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Größe des Gehirngefäßwiderstandes nicht direkt nach energetisch-metabolischen Belangen reguliert wird, sondern entsprechen der corticalen extrazellulären Säure-Basen-Verschiebung. Die Veränderungen der H^+-Konzentration werden nicht allein durch funktionell-metabolische Prozesse hervorgerufen, sondern auch durch transportbedingte Wirkungen (Spüleffekt, Kumulation von sauren Stoffwechselprodukten) und respiratorisch bedingte Änderungen (CO_2-Retention, erhöhte CO_2-Abatmung).

Die Konstanterhaltung des Gehirngewebs-pH ist nach den erhobenen Befunden die entscheidende Regelgröße bei der Autoregulation der Hirndurchblutung. Da sowohl der Blutdruck als auch der Gehirngefäßwiderstand mit dem Säure-Basen-Haushalt korreliert ist, kann der Organismus über einen derartig miteinander vermaschten Regelkreis extremen Änderungen beider Faktoren sowohl in positiver wie auch in negativer Richtung entgegenwirken.

Noradrenalin: Tabelle 1

Reaktionen bis 1 Minute nach Injektion ($\bar{x}$)

Künstliche Beatmung

Dosis/kg	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	Δ W rel.%	(n)
1/ug	s=± 0,956						
	+ 1,340	+ 0,0030	- 0,53	+ 4,26	+ 28,50	+ 7,24	22
2/ug	s=± 0,838						
	+ 1,332	+ 0,0035	- 0,66	+ 3,12	+ 31,36	+ 7,24	38
4/ug	s=± 0,970						
	+ 1,859	+ 0,0051	- 1.09	+ 8,90	+ 43,18	+ 19,36	16

Spontanatmung

1/ug	s=± 0,861						
	+ 1,280	+ 0,0007	+ 1,07	--	+ 31,53	- 2,35	13
4/ug	s=± 1,042						
	+ 1,500	- 0,0077	+ 1,52	--	+ 36,28	+ 1,71	7

s = Standardabweichung

Noradrenalin: Tabelle 2

Ergebnisse der integrierten Werte ($\bar{x}$)

instliche Beatmung

osis/kg	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	Δ W rel.%	(n)
ug	s= $\pm$ 0,355						
	+ 0,328	- 0,0001	+ 0,11	+ 1,61	+ 8,74	+ 3,28	8
ug	s= $\pm$ 0,217						
	+ 0,335	+ 0,0010	+ 0,06	+ 1,12	+ 9,98	+ 3,99	14
ug	s= $\pm$ 0,316						
	+ 0,300	+ 0,0029	- 0,03	+ 3,15	+ 10,54	+ 7,52	6

ontanatmung

ug	s= $\pm$ 0,415						
	+ 0,274	+ 0,0015	+ 0,86	--	+ 7,11	- 2,32	5
ug	s= $\pm$ 0,069						
	+ 0,070	- 0,0024	+ 1,19	--	+ 3,81	- 1,12	3

Noradrenalin: Tabelle 3

Reaktionen bei maximalem pH-Anstieg ($\bar{x}$)

Künstliche Beatmung:

Dosis/kg	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	Δ W rel.%
1/ug	s=± 0,659					
	+ 0,380	+ 0,0078	- 0,29	+ 3,01	+ 10,86	+ 2,92
2/ug	s=± 0,971					
	+ 0,602	+ 0,0082	- 0,11	+ 2,68	+ 14,10	+ 0,54
4/ug	s=± 1,127					
	+ 0,600	+ 0,0113	+ 0,12	+ 3,90	+ 22,11	+ 14,15

Spontanatmung

1/ug	s=± 0,609					
	+ 0,107	+ 0,0148	- 0,92	--	+ 3,42	+ 1,82
4/ug	s=± 0,300					
	- 0,300	+ 0,0070	- 0,38	--	- 1,20	+ 2,39

Noradrenalin: Tabelle 4

Reaktionen bei maximalem pH-Abfall ($\bar{x}$)

Künstliche Beatmung

osis/kg	$\Delta\lambda$	ΔpH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	ΔP mm Hg	ΔW rel.%	(n)
/ug	s=± 1,099						
	+ 0,472	- 0,0087	+ 0,58	- 0,28	+ 11,55	+ 4,72	9
/ug	s=± 0,627						
	- 0,046	- 0,0065	+ 0,54	- 0,28	+ 1,37	+ 3,10	16
/ug	s=± 0,673						
	- 0,308	- 0,0099	+ 1,93	- 0,55	- 3,75	+ 0,94	12

pontanatmung

/ug	s=± 0,844						
	+ 0,527	- 0,0114	+ 2,77	+ 1,00	+ 12,54	- 1,36	11
/ug	s=± 0,897						
	+ 0,714	- 0,0161	+ 3,32	--	+ 9,71	- 5,49	7

Tabelle 5

Noradrenalin ($^1/_{ug/kg}$): Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 1)

Parametervergleich	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert	
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,261	11,0	0,897	$\geq$ 0,4	
Δ P / Δ W	r = 0,664	11,0	2,950	$\leq$ 0,02	*
Δ pH / Δ W	r = 0,682	11,0	3,100	$\leq$ 0,01	*
ΔpCO_2 / Δ W	r = 0,585	11,0	2,397	$\leq$ 0,05	*
ΔpCO_2 / Δ P	r = 0,438	11,0	1,617	$\leq$ 0,2	
Δ pH / ΔpCO_2	r = 0,620	11,0	2,624	$\leq$ 0,025	*
$\Delta\lambda$ / ΔpO_2	r = 0,613	11,0	2,459	$\leq$ 0,05	*
ab 3 Min. nach Injektion:					
Δ pH / Δ W	r = 0,971	5,0	9,084	$\leq$ 0,001	*

r = Korrelationskoeffizient

p = Probabilitas

* = statistisch signifikante Korrelationen

Tabelle 6

Noradrenalin ($4/_{ug/kg}$): Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 2)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,828	7,0	3,911	$\leq$ 0,01 *
Δ P / Δ W	r = 0,958	7,0	8,887	$\leq$ 0,001 *
Δ pH / Δ W	r = 0,426	7,0	1,246	$\leq$ 0,3
Δ pCO_2 / Δ W	r = 0,973	7,0	11,220	$\leq$ 0,001 *
Δ pH ΔpCO_2	r = 0,435	7,0	1,279	$\leq$ 0,3
ΔpCO_2 / Δ P	r = 0,934	7,0	6,958	$\leq$ 0,001 *
$\Delta\lambda$ / ΔpO_2	r = 0,682	7,0	2,469	$\leq$ 0,05 *
ab 2,5 Min. nach Injektion:				
ΔpCO_2 / Δ W	r = 0,929	3,0	4,380	$\leq$ 0,025 *

r = Korrelationskoeffizient

p = Probabilitas

* = statistisch signifikante Korrelationen

Tabelle 7

Noradrenalin ($1/ug/kg$): Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 3)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert
$\Delta\lambda$ / Δ W r =	0,787	9,0	3,828	$\leq$ 0,005 *
Δ P / Δ W r =	0,619	9,0	2,365	$\leq$ 0,05 *
Δ pH / Δ W r =	0,807	9,0	4,106	$\leq$ 0,005 *
Δ pCO_2 / Δ W r =	0,645	9,0	2,535	$\leq$ 0,05 *
Δ pH / Δ pCO_2 r =	0,966	9,0	11,217	$\leq$ 0,001 *

Nembutal(Pentobarbital): Tabelle 8

Ergebnisse der integrierten Werte ($\bar{x}$)

ünstliche Beatmung

osis	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	Δ W rel.%	(n)
	s= ± 0,394						
0,61 ml 30,5 mg		- 0,0069	- 1,54	- 0,30	- 5,69	+ 7,07	8
	- 0,664						

pontanatmung

	s= ± 0,463						
,37 ml 18,5 mg		- 0,0229	+ 2,15	- 1,79	- 12,09	- 5,99	7
	- 0,078						

s = Standardabweichung

	$\Delta EECO_2$ (rel.%)
instliche Beatmung	- 0,003
pontanatmung	+ 0,245

Tabelle 9

Pentobarbital: Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 10)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert	
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,470	10,0	1,684	$\leqq$ 0,2	
Δ P / Δ W	r = 0,851	10,0	5,137	$\leqq$ 0,001	*
Δ pH / ΔpCO_2	r = 0,971	10,0	12,977	$\leqq$ 0,001	*
Δ pH / Δ W	r = 0,655	10,0	2,742	$\leqq$ 0,05	*
ΔpCO_2 / Δ W	r = 0,720	10,0	3,287	$\leqq$ 0,01	*
ΔpCO_2 / Δ P	r = 0,714	10,0	3,230	$\leqq$ 0,01	*
ab 1,5 Min nach Injektion:					
Δ pH / Δ W	r = 0,764	7,0	3,137	$\leqq$ 0,02	*
ΔpCO_2 / Δ W	r = 0,758	7,0	3,093	$\leqq$ 0,02	*

r = Korrelationskoeffizient

p = Probabilitas

* = statistisch signifikante Korrelationen

Tabelle 10

Pentobarbital: Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 11)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,481	8,0	1,554	
Δ P / Δ W	r = 0,931	8,0	7,222	$\leqq$ 0,001 *
Δ pH / ΔpCO_2	r = 0,761	8,0	3,327	$\leqq$ 0,02 *
Δ pH / Δ W	r = 0,456	8,0	1,449	$\leqq$ 0,2
ΔpO_2 / $\Delta\lambda$	r = 0,596	8,0	2,103	$\leqq$ 0,1
ΔpO_2 / ΔpCO_2	r = 0,478	8,0	1,541	$\leqq$ 0,2

ab 2 Min. nach Injektion:

Δ pH / Δ W	r = 0,970	5,0	9,030	$\leqq$ 0,001 *
ΔpCO_2 / Δ W	r = 0,812	5,0	3,119	$\leqq$ 0,05 *

Tabelle 11

Pentobarbital: Korrelationen variabler Größen (x/y)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert	
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,225	14,0	0,865	$\leq$ 0,4	
Δ P / Δ W	r = 0,892	14,0	7,391	$\leq$ 0,001	*
Δ pH / Δ pCO_2	r = 0,710	13,0	3,644	$\leq$ 0,01	*
Δ pCO_2 / Δ P	r = 0,446	14,0	1,865	$\leq$ 0,1	
Δ pH / Δ pO_2	r = 0,823	14,0	5,441	$\leq$ 0,001	*
Δ pH / Δ W	r = 0,688	13,0	3,425	$\leq$ 0,01	*

ab 2,5 Min. nach Injektion:

$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,523	9,0	1,842	$\leq$ 0,1	
Δ pH / Δ W	r = 0,802	8,0	3,801	$\leq$ 0,01	*

Adrenolitico: Tabelle 12

Reaktionen nach 0,5 - 1 Min. nach Injektion ($\bar{x}$)

pontanatmung

osis/kg	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	Δ W rel.%	(n)
24/ug	s=± 0,176						
	+ 0,050	0	- 1,64	- 2,00	- 6,60	- 9,97	6
50/ug	s=± 0,064						
	- 0,125	- 0,0007	0	- 0,40	- 7,50	- 3,27	4
00/ug	s=± 0,485						
	- 0,437	0	+ 0,15	- 4,05	- 13,25	- 6,85	4
99/ug	s=± 0,814						
	- 0,350	- 0,0067	+ 0,96	- 4,83	- 16,75	- 10,03	8
ünstliche Beatmung (ohne Vorversuch)							
21/ug	s=± 0,229						
	+ 0,059	- 0,0030	+ 0,31	+ 0,09	- 2,31	- 2,58	22
50/ug	s=± 0,774						
	- 0,408	- 0,0028	+ 0,14	- 2,57	- 9,35	- 6,63	28
00/ug	s=± 0,740						
	- 0,275	- 0,0042	+ 0,03	- 2,10	- 6,57	- 5,15	14
66/ug	s=± 1,529						
	- 0,768	- 0,0038	+ 0,11	- 2,13	- 12,87	- 9,13	8
ünstliche Beatmung (mit Vorversuch)							
50/ug	s=± 0,359						
	- 0,493	- 0,0043	+ 0,61	- 1,77	- 6,87	+ 3,88	8
00/ug	s=± 0,568						
	- 0,312	- 0,0042	+ 1,70	- 0,75	- 8,41	+ 0,89	12
49/ug	s=± 0,576						
	- 0,631	- 0,0043	+ 0,19	- 1,24	- 8,56	- 2,31	16

s = Standardabweichung

Adrenolitico:

Tabelle 13

Integrierte Werte ($\bar{x}$)

Spontanatmung

Dosis/kg	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	ΔW rel.%
50/ug	s= $\pm$ 0,188					
	- 0,175	- 0,0059	+ 0,37	- 1,30	- 6,55	- 2,47
100/ug	s= $\pm$ 0,536					
	- 0,345	- 0,0095	+ 0,86	- 4,17	- 12,05	- 11,31
299/ug	s= $\pm$ 0,244					
	- 0,298	- 0,0223	+ 3,44	- 2,90	- 16,56	- 12,25

Künstliche Beatmung (ohne Vorversuch)

21/ug	s= $\pm$ 0,180					
	- 0,192	- 0,0065	+ 0,64	+ 0,02	- 5,34	- 2,69
50/ug	s= $\pm$ 0,576					
	- 0,340	- 0,0164	+ 0,73	- 2,86	- 9,04	- 8,79
100/ug	s= $\pm$ 0,307					
	- 0,196	- 0,0280	+ 0,37	- 5,33	- 11,42	- 12,17
266/ug	s= $\pm$ 0,506					
	- 0,254	- 0,0270	+ 0,94	- 5,42	- 15,86	- 17,17

Künstliche Beatmung (mit Vorversuch)

50/ug	s= $\pm$ 0,448					
	- 0,555	- 0,0169	+ 3,29	- 2,58	- 12,24	- 5,73
100/ug	s = $\pm$ 0,867					
	- 0,637	- 0,0176	+ 5,29	- 1,96	- 19,34	- 12,11
249/ug	s= $\pm$ 0,461					
	- 0,624	- 0,0191	+ 2,94	- 2,50	- 15,57	- 11,09

Adrenolitico: Tabelle 14

Reaktionen bei maximalem pH-Abfall ($\bar{x}$)

ontanatmung

sis/kg	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	Δ W rel.%	(n)
0/ug	s=± 0,404						
	- 0,133	- 0,0106	+ 0,66	- 2,80	- 9,00	- 12,84	3
0/ug	s=± 0,353						
	- 0,150	- 0,0165	+ 1,35	- 4,90	- 12,50	- 15,80	2
9/ug	s=± 0,396						
	- 0,512	- 0,0422	+ 5,02	- 1,50	- 21,50	- 16,25	4

nstliche Beatmung (ohne Vorversuch)

1/ug	s=± 0,364						
	- 0,432	- 0,0122	+ 0,79	+ 0,42	- 7,35	- 2,17	14
0/ug	s=± 0,729						
	- 0,312	- 0,0324	+ 1,15	- 2,50	- 10,75	-12,55	20
0/ug	s=± 0,402						
	- 0,120	- 0,0445	+ 0,36	- 6,50	- 11,10	-15,00	10
4/ug	s=± 0,233						
	- 0,166	- 0,0523	+ 1,25	- 8,75	- 17,50	-21,05	6

nstliche Beatmung(mit Vorversuch)

0/ug	s=± 0,622						
	- 0,470	- 0,0272	+ 6,06	- 4,64	- 12,80	- 9,22	5
0/ug	s=± 0,809						
	- 0,683	- 0,0393	+ 8,30	+ 0,40	- 22,16	-13,78	6
9/ug	s=± 0,626						
	- 0,733	- 0,0357	+ 5,50	- 7,15	- 18,12	-12,93	8

Adrenolitico: Tabelle 15

Reaktionen bei maximalem pCO_2-Anstieg ($\bar{x}$)

Spontanatmung

Dosis/kg	$\Delta\lambda$	Δ pH	ΔpCO_2 Torr	ΔpO_2 Torr	Δ P mm Hg	Δ W rel.%	(n
50/ug	s=± 0,359						
	- 0,250	- 0,0090	+ 0,75	- 2,13	- 6,75	+ 1,48	8
100/ug	s=± 0,275						
	- 0,083	- 0,0160	+ 1,50	- 4,90	- 15,00	-18,66	3
295/ug	s=± 0,369						
	- 0,492	- 0.0382	+ 5,57	- 0,70	- 15,14	- 9,37	7

Künstliche Beatmung (ohne Vorversuch)

21/ug	s=± 0,227						
	- 0,171	- 0,0058	+ 1,15	+ 0,65	- 5,96	- 3,56	3
50/ug	s=± 0,701						
	- 0,223	- 0,0185	+ 1,44	- 2,78	- 10,73	-15,83	1
100/ug	s=± 0,358						
	- 0,145	- 0,0392	+ 1,27	- 2,02	- 13,70	-16,03	1
266/ug	s=± 0,365						
	- 0,093	- 0,0512	+ 2,43	- 5,30	- 28,12	-33,37	

Künstliche Beatmung (mit Vorversuch)

50/ug	s=± 0,692						
	- 0,462	- 0,0201	+ 6,31	- 3,53	- 13,00	- 9,58	8
100/ug	s=± 1,377						
	- 1,155	- 0,0284	+ 12,2	- 3,32	- 31,17	-20,60	17
250/ug	s=± 0,407						
	- 0,683	- 0,0265	+ 5,87	- 5,18	- 20,16	-13,63	12

Adrenolitico:

Tabelle 16

Reaktionszeiten (ohne Vorversuch)

bis 40 µg/kg

Künstliche Beatmung

		Beginn der Reaktion nach: (Min.)	Halbwertszeit nach: (Min.)	Erreichen des Ausgangswertes nach: (Min.)	Werte bei Aufzeichnungsende: a) Zeitpunkt (Min.)	b) Reaktionsgröße	
	$\bar{x}$	0,29	4,16	2,21	25,0	- 0,666	
$\Delta\lambda$	n	11	9	8	3	3	
	% v.n		81,8 %	72,7 %	27,3 %		
	$\bar{x}$	0,52	3,50	5,50	19,33	- 0,0128	
Δ pH	n	11	2	2	9	9	
	% v.n		18,1 %	18,1 %	81,8 %		
	$\bar{x}$	0,63	11,41	16,66	15,25	+ 1,07	Torr
ΔpCO_2	n	11	6	3	8	8	
	% v.n		54,5 %	27,3 %	72,7 %		
	$\bar{x}$	0,45	10,16	12,70	11,66	+ 1,50	Torr
ΔpO_2	n	10	8	7	3	3	
	% v.n		80,0 %	70,0 %	30,0 %		
	$\bar{x}$	0,29	14,0	25,0	15,28	- 7,14	mm Hg
Δ P	n	11	6	4	7	7	
	% v.n		54,5 %	36,4 %	63,6 %		
	$\bar{x}$	0,29	7,57	10,67	15,00	- 8,74	rel. %
ΔW	n	11	11	8	3	3	
	% v.n		100 %	72,7 %	27,3 %		

Adrenolitico:

Tabelle 17

Reaktionszeiten (ohne Vorversuch)

50 - 333/ug/kg

Künstliche Beatmung

		Beginn der Reaktion nach: (Min.)	Halbwertszeit nach: (Min.)	Erreichen des Ausgangswertes nach: (Min.)	Werte bei Aufzeichnungsende: a) Zeitpunkt (Min.)	b) Reaktionsgröße	
$\Delta\lambda$	$\bar{x}$	0,47	6,16	12,33	31,0	- 0,375	
	n	26	22	15	8	8	
	% v. n		84,6 %	57,7 %	30,7 %		
ΔpH	$\bar{x}$	0,57	15,3	13,9	31,93	- 0,0607	
	n	25	15	10	15	15	
	% v. n		60,0 %	40,0 %	60,0 %		
Δ_{pCO_2}	$\bar{x}$	0,77	11,40	12,77	25,30	+ 1,79	Torr
	n	21	16	9	13	13	
	% v. n		76,1 %	42,8 %	61,9 %		
ΔpO_2	$\bar{x}$	0,53	14,20	22,50	29,20	- 5,20	Torr
	n	16	10	6	10	10	
	% v. n		62,5 %	37,5 %	62,5 %		
Δ p	$\bar{x}$	0,43	13,02	27,11	26,58	- 7,29	mm Hg
	n	26	22	9	17	17	
	% v. n		84,6 %	34,6 %	65,3 %		
ΔW	$\bar{x}$	0,43	11,60	19,40	25,93	8,69	rel. %
	n	26	23	11	15	15	
	% v. n		88,4 %	42,3 %	57,6 %		

Adrenolitico:

Tabelle 18

Reaktionszeiten(ohne Vorversuch)

50 - 333/ug/kg

Spontanatmung

		Beginn der Reaktion nach: (Min.)	Halbwertszeit nach (Min.)	Erreichen des Ausgangswertes nach: (Min.)	Werte bei Aufzeichnungsende: a) Zeitpunkt (Min.)	b) Reaktionsgröße	
	$\bar{x}$	0,37	6,52	4,35	46,6	- 0,30	
$\Delta\lambda$	n	8	8	7	1	1	
	% v. n		100 %	87,5 %	12,5 %		
	$\bar{x}$	0,59	21,00	19,66	31,00	- 0,0216	
Δ pH	n	8	5	3	5	5	
	% v. n		62,5 %	37,5 %	62,5 %		
	$\bar{x}$	0,53	20,25	17,00	31,66	+ 2,91	Torr
Δ_{pCO_2}	n	8	4	2	6	6	
	% v. n		50 %	25 %	75 %		
	$\bar{x}$	0,35	4,64	9,75	18,00	- 1,50	Torr
Δ_{pO_2}	n	5	5	4	1	1	
	% v. n		100 %	80 %	20 %		
	$\bar{x}$	0,37	17,37	15,50	33,33	- 5,83	mm Hg
Δ P	n	8	8	2	6	6	
	% v. n		100 %	25 %	75 %		
	$\bar{x}$	0,37	10,81	20,33	27,50	- 5,20	rel. %
ΔW	n	8	8	6	2	2	
	% v. n		100 %	75 %	25 %		

Tabelle 19

Adrenolitico:

Reaktionszeiten (mit Vorversuch)

50 - 333/ug/kg

Künstliche Beatmung

		Beginn der Reaktion nach: (Min.)	Halbwertszeit nach: (Min.)	Erreichen des Ausgangswertes nach: (Min.)	Werte bei Aufzeichnungsende: a) Zeitpunkt (Min.)	b) Reaktionsgröße	
	$\bar{x}$	0,37	6,70	10,58	18,16	- 0,750	
$\Delta\lambda$	n	18	14	6	12	12	
	% v. n		77,7 %	33,3 %	66,6 %		
	$\bar{x}$	0,44	10,15	5,05	20,62	- 0,0282	
Δ_{pH}	n	18	10	2	16	16	
	% v. n		55,5 %	11,11 %	88,8 %		
	$\bar{x}$	0,63	9,50	12,41	20,90	4,91	Torr
Δ_{PCO_2}	n	17	15	6	11	11	
	% v. n		88,2 %	35,2 %	64,7 %		
	$\bar{x}$	0,33	10,60	7,08	24,50	- 0,73	Torr
Δ_{PO_2}	n	14	12	6	8	8	
	% v. n		85,7 %	42,8 %	57,1 %		
	$\bar{x}$	0,37	20,76	15,50	20,87	- 14,06	mm Hg
ΔP	n	18	13	2	16	16	
	% v. n		72,2 %	11,11 %	88,8 %		
	$\bar{x}$	0,37	12,00	17,80	20,00	- 14,40	rel. %
ΔW	n	18	12	5	13	13	
	% v. n		66,6 %	27,7 %	72,2 %		

Tabelle 20

F.J. 6714 (25/ug/kg) - Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 13)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert	
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,649	11,0	2,831	$\leqq$ 0,02	*
Δ P / Δ W	r = 0,431	11,0	1,587	$\leqq$ 0,2	
Δ pH / Δ W	r = 0,306	11,0	1,067	$\leqq$ 0,4	
Δ pH / ΔpCO_2	r = 0,832	11,0	4,977	$\leqq$ 0,001	*
Δ pH / Δ P	r = 0,926	11,0	8,169	$\leqq$ 0,001	*
ΔpCO_2 / Δ W	r = 0,134	11,0	0,451	$\leqq$ 0,7	

s = Standardabweichung

r = Korrelationskoeffizient

p = Probabilitas

* = statistisch signifikante Korrelationen

Tabelle 21

F.I. 6714 (50 µg/kg) - Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 14)

Parametergleich:		(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert
$\Delta\lambda$ /	Δ W	r = 0,919	11,0	7,768	$\leq$ 0,001 *
Δ P /	Δ W	r = 0,852	11,0	5,412	$\leq$ 0,001 *
ΔpCO_2 /	Δ P	r = 0,595	11,0	2,457	$\leq$ 0,05 *
ΔpCO_2 /	Δ W	r = 0,596	11,0	2,463	$\leq$ 0,05 *
Δ pH /	Δ W	r = 0,176	11,0	0,593	$\leq$ 0,6
Δ pH /	ΔpCO_2	r = 0,718	11,0	3,430	$\leq$ 0,01 *
bis 4 Min nach Injektion:					
Δ pH /	Δ W	r = 0,930	6,0	6,203	$\leq$ 0,001 *
$\Delta\lambda$ /	Δ W	r = 0,907	6,0	5,290	$\leq$ 0,005 *
Δ pH /	Δ P	r = 0,843	6,0	3,853	$\leq$ 0,01 *
Δ P /	Δ W	r = 0,825	6,0	3,585	$\leq$ 0,02 *
ΔpCO_2 /	Δ W	r = 0,780	6,0	3,061	$\leq$ 0,025 *
ΔpCO_2 /	Δ P	r = 0,672	6,0	2,225	$\leq$ 0,10
Δ pH /	ΔpCO_2	r = 0,903	7,0	5,563	$\leq$ 0,001 *
ab 4. Min. nach Injektion:					
Δ P /	Δ W	r = 0,968	4,0	7,715	$\leq$ 0,005 *
ΔpCO_2 /	Δ P	r = 0,937	4,0	5,410	$\leq$ 0,01 *

Tabelle 22

F.J. 6714 (333/ug/kg) - Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 15)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert
Δ P / Δ W	r = 0,646	17,0	3,493	$\leqq$ 0,005 *
ΔpCO_2 / Δ P	r = 0,642	17,0	3,458	$\leqq$ 0,005 *
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,458	17,0	2,129	$\leqq$ 0,05 *
Δ pH / Δ W	r = 0,441	17,0	2,029	$\leqq$ 0,10
Δ pH / ΔpCO_2	r = 0,370	17,0	1,644	$\leqq$ 0,20
$\Delta\lambda$ / ΔpO_2	r = 0,450	17,0	2,083	$\leqq$ 0,10

bis zur 7. Min. nach Injektion:

ΔpCO_2 / Δ W	r = 0,968	7,0	10,244	$\leqq$ 0,001 *
$\Delta\lambda$ / Δ W	r = 0,941	7,0	7,391	$\leqq$ 0,001 *
Δ pH / Δ W	r = 0,909	7,0	5,804	$\leqq$ 0,001 *
Δ pH / ΔpCO_2	r = 0,918	7,0	6,129	$\leqq$ 0,001 *
Δ P / Δ W	r = 0,775	7,0	3,250	$\leqq$ 0,02 *
ΔpCO_2 / Δ P	r = 0,758	7,0	3,079	$\leqq$ 0,02 *

ab 4 Min. nach Injektion:

Δ P / Δ W	r = 0,964	12,0	12,641	$\leqq$ 0,001 *
ΔpCO_2 / Δ P	r = 0,947	12,0	10,318	$\leqq$ 0,001 *
$\Delta\lambda$ / ΔpO_2	r = 0,762	12,0	3,910	$\leqq$ 0,005 *

Tabelle 23

F.I. 6714 (333/ug/kg) - Korrelationen variabler Größen (x/y)

(zu Abb. 16)

Parametervergleich:	(r)	Freiheitsgrad	t-Wert	p-Wert
ΔP / ΔW	r = 0,940	17,0	11,418	$\leqq$ 0,001 *
$\Delta \lambda$ / ΔW	r = 0,874	17,0	7,441	$\leqq$ 0,001 *
ΔpCO_2 / ΔP	r = 0,749	17,0	4,662	$\leqq$ 0,001 *
ΔCO_2 / ΔW	r = 0,739	17,0	4,523	$\leqq$ 0,001 *
Δ pH / ΔW	r = 0,709	17,0	4,146	$\leqq$ 0,001 *
bis 2,5 Min nach Injektion:				
ΔP / ΔW	r = 0,954	4,0	6,432	$\leqq$ 0,005 *
$\Delta \lambda$ / ΔW	r = 0,903	4,0	4,220	$\leqq$ 0,02 *
bis 15 Min. nach Injektion:				
ΔP / ΔW	r = 0,956	10,0	10,373	$\leqq$ 0,001 *
$\Delta \lambda$ / ΔW	r = 0,915	10,0	7,197	$\leqq$ 0,001 *
ΔpCO_2 / ΔP	r = 0,906	10,0	6,792	$\leqq$ 0,001 *
Δ pH / ΔW	r = 0,819	10,0	4,529	$\leqq$ 0,005 *
ab 3. Min. nach Injektion:				
ΔpCO_2 / ΔP	r = 0,862	11,0	5,653	$\leqq$ 0,001 *

Literaturverzeichnis

1. AGNOLI, A., L. BOZZAO, M. NARDINI, N. BATTISTINI, C. FIESCHI: Adaption of cerebral blood flow during induced chronic normooxic respiratory acidosis. In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E. BETZ und R. WÜLLENWEBER, Internat. Symp. 1968, Bonn; München: Banaschewski-Verlag 215-220 (1969)

2. ARNDT, H., H. BRINK, D.W. LÜBBERS, A.H.J. MAAS: Untersuchungen zur Stabilität, Empfindlichkeit und Linearität der pCO_2-Elektrode. Pflügers Arch.ges.Physiol. 288, 282-296 (1966)

3. BERNSMEIER,A.: Probleme der Gehirndurchblutung. Z. Kreisl.-Forsch. 48, 278-323 (1959)

4. BETZ, E.: Zur Registrierung der lokalen Gehirndurchblutung mit Wärmeleitsonden. Pflügers Arch.ges.Physiol., 284, 278-284 (1965)

5. BETZ, E.: The significance of cortical extracellular pH for the regulation of blood flow in the cerebral cortex. Progress in brain research - Vol. 30 - Cerebral Circulation; Amsterdam 1968: Elsevier Publishing Company, Reprinted from W. Luyendijk

6. BETZ, E.: In: Hirnkreislauf und seine Störungen. H. GÄNSHIRT, Stuttgart: Thieme-Verlag - im Druck -

7. BETZ, E., D. HEUSER: Die Wirkung von akuten Acidosen und Alkalosen des Blutes auf die cerebrale, corticale Durchblutung. Pflügers Arch.ges.Physiol. 291, 51 (1966)

8. BETZ, E., D. HEUSER: Cerebral cortical blood flow during changes of the acid-base equilibrium of the brain.
J.appl.Physiol. 23, 726-733 (1967)

9. BETZ, E., R. KOZAK: Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration der Gehirnrinde auf die Regulation der corticalen Durchblutung.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 293, 56-57 (1967)

10. BETZ, E., D. HEUSER, A. WEIDNER: Wirkung von respiratorischer Alkalose auf Durchblutung, Sauerstoffdruck und Säure-Basen-Haushalt des cerebralen Cortex.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 297, R. 1 (1967)

11. BETZ, E., H. OEHMIG, W. WÜNNENBERG: Die Wirkung verschiedener Narkotika auf die lokale Gehirndurchblutung der Katze.
Z. Kreisl.-Forsch. 54, 503-509 (1965)

12. BETZ, E., F.W. SCHMAHL: Durchblutung und Sauerstoffdruck in der Gehirnrinde bei Carotisdrosselung und ihre Beeinflussung durch Pharmaka.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 287, 368-384 (1966)

13. BETZ, E.: Thermische Methoden zur Messung der lokalen Gehirndurchblutung.
In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung, E.BETZ und R. WÜLLENWEBER, Internat.Symp. 1968, Bonn; München: Banaschewski-Verlag 24-28 (1969)

14. BOVET,D., A. CARPI, M. VIRNO: Pharmacodynamie de la circulation cerebrale.
Experientia 16, 1-20 (1960)

15. CAPON, A.: Variations of cerebral blood flow in response to rapid increase or decrease in blood pressure.
In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E. BETZ u. R. WÜLLENWEBER, Int. Symp. 1968, Bonn; München: Banaschewski-Verlag, 34-36 (1969)

17. CARPI, A., V. GIARDINI, C. CARTONI: Adrenergic mechanisms and cerebral blood flow.
In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E. BETZ u. R. WÜLLENWEBER, Int. Symp. 1968, Bonn; München: Banaschewski-Verlag, 144-147 (1969)

18. CASELLA, C., G.C. MAGGI, S. NOLI: Il compartamento del circolo cerebrale nel coniglio, nel gatto e nel cane studiato con metodo thermoflussimetrico.
Arch. Fisiol. 59, 182-206 (1959)

19. CATER, D.B., S. GARATTINI, F. MARINA, I.A. SILVER: Changes of oxygen tension in brain and somatic tissues induced by vasodilatator and vasoconstrictor drugs.
Proc. Roy.Soc.B. 155, 136-157 (1961)

20. DAWEKE, H., F. HAHN, A. OBERDORF: Einfluß von barbituratantagonistischen Analepticis auf EEG, Sauerstoffaufnahme und Durchblutung des Gehirns bei schwerer Veronalvergiftung des Hundes.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 235, 247-260 (1959)

21. ETSTEN, D., G.E. YORK, H.E. HIMWICH; Pattern of metabolic depression induced by pentothal sodium.
Arch. Neurol.Psychiat. 56, 171-183 (1946)

22. FIESCHI, C.: Fisiologia della circolazione cerebrale.
Soc. Ital. Di Cardiologia 1, 63-94 (1967)

23. FAZEKAS, J.E., A. N. BESSMAN: Coma mechanisms. Amer. J. Med. 15, 804-812 (1953)

23a. GIARDINI, V., A. CARPI: Cerebrovascular reactivity. Ann. Ist. Super. Sanità 4, 501-520 (1968)

24. GLEICHMANN, U., D.H. INGVAR, N.A. LASSEN, D.W. LÜBBERS, B.K. SIESJÖ, G. THEWS: Regional cerebral cortical metabolic rate of oxygen and carbon dioxyde, related to the EEG in the anesthetized dog. Acta Physiol. scand. 55, 82-94 (1962)

25. GLEICHMANN, U., D.W. LÜBBERS, W. BURGER, W. ESCHWEILER: Die Messung des Sauerstoffdrucks in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 431-455 (1960)

26. GOTTSTEIN, U.,: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen. Einzeldarstellungen aus der theoretischen und klinischen Medizin. Hüthig-Verlag, Heidelberg, 15 (1962)

27. GOTTSTEIN, U., A. BERNSMEIER, H. LEHN, W. NIEDERMAYER: Hämodynamik und Stoffwechsel des Gehirns bei Schlafmittelvergiftung. Dtsch. Med. Wschr. 86, 2170-2176 (1961)

28. GRAYSON, J.,D. MENDEL: Observations on the effect of insuline and pentobarbitane sodium on blood flow and heat production in the brain. J. Physiol. 149, 38-39 (1959)

29. GREENFIELD, J.C.Jr. and G.T. TINDALL: Studies of the effects of vasopressor drugs on internal carotid artery blood flow in man. Blood flow through organs and tissues. Ed.: BAIN and HARPER, Edinburgh: Linvingstone p. 336 (1968

30. HANDLEY, C.A., H.W. SWEENY, B.T. BROOKMAN:
Proc.Soc. Exper. Biol. Med. 48, 670 (1941)

30a. HARPER, A.M.: The inter-relationship between Pa CO_2 and blood pressure in the regulation of flow through the cerebral cortex.
Acta Neurol.Scand. Suppl. 14, 94 (1965)

31. HARPER, A., E.S. GABRIELIAN: The effect of Nor-epinephrine on blood flow through the cerebral cortex.
In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E. BETZ und R. WÜLLENWEBER, Int. Symp. 1968, Bonn, München: Banaschewski-Verlag, 77-80 (1969)

32. HENSEL, H.: Meßkopf zur Durchblutungsregistrierung an Oberflächen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 268, 604-606 (1958/59)

33. HENSEL, H.: Fortlaufende Messung der lokalen Durchblutung mit Wärmeleitsonden.
In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E. BETZ u. R. WÜLLENWEBER, Int. Symp. 1968, Bonn, München: Banaschewski-Verlag, 11-19 (1969)

34.aHESS, W.R.: Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung.
Stuttgart: Thieme (1938)

34 . HEUSER, D., E. BETZ: Die zeitlichen Änderungen der Gehirndurchblutung bei Alkalose und Acidose des Blutes im akuten Experiment.
In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E. BETZ u. R. WÜLLENWEBER, Int. Symp. 1968, Bonn, München: Banaschewski-Verlag, 82-87 (1969)

35. HIMWICH, W.A., E. HOMBURGER, R. MARESCA, R.E. HIMWICH: Brain metabolism in man: unanesthetized and in pentothal narcosis. Amer.J.Psychiat. 103, 689-696 (1947)

36. HOMBURGER, W., W.A. HIMWICH, B. ETSTEN, G. YORK, R. MAREXCH, H.E. HIMWICH: Effect of pentothal anaesthesia on canine cerebral cortex. Amer.J.Physiol.147, 343-345 (1946)

37. IKEDA, M., J. FUJIL, K. MURATA, F. TERASAWA, T. OZAWA, S. HOSODA, H. KURIHARA, S. KIMATA, S. OKINAKA: Effect of angiotensin on cerebral circulation in unanesthetized rabbit. Japan circ. J. 27, 277-281 (1963)

38. INGVAR, D.H.: Correlation between cerebral function and cerebral blood flow and its disappearance following anoxia. In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E.BETZ und R. WÜLLENWEBER, Int.Symp. 1968 Bonn, München: BANASCHEWSKI-Verlag 66-69 (1969)

39. INGVAR,D.H., K. SÖDERBERG: A direct method of the measurement of cerebral blood flow. Nature 177, 339-340 (1956)

40. KANZOW,E.: Über den Einfluß einiger Verhaltensweisen auf die Vasomotorik der Hirnrinde und deren Bedeutung für pharmakologische Untersuchungen am Hirnkreislauf unnarkotisierter Tiere. In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E.BETZ und R.WÜLLENWEBER, Int.Symp. 1968 Bonn, München: Banaschewski-Verlag 40-43 (1969)

41. KETY, S.S., R.B. WOODFORD, M.H. HARMEL, F.A. FREYMAN, K.E. APPEL, C.F. SCHMIDT: Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenic: The effects of barbiturate semi-narcosis. Amer.J.Psychiat. 104, 765-770 (1948)

42. KING, B.D., L. SOKOLOFF, R.L. WECHSLER: The effect of L-epinephrine and L-Nor-epinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. J.clin.Invest. 31, 273-279 (1952)

43. KOZAK,R.: Regulation der Gehirndurchblutung bei Einwirkung von Kohlendioxyd. Dissertation Marburg (1968)

44. KROG,J.,S. LERAAND: The effect of vasoactive substances on cerebral blood vessels as judged by local blood flow measurements in brain tissue. Bibl. Anat. 7, 69-76 (1965)

45. KREYSZIG,E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen. 2. Auflage, Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht (1967)

46. KUSCHINSKY/LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 3. Aufl., Stuttgart: Thieme (1967)

47. LARRABEE, M.G., J.F. RAMOS, E. BÜLBRING: Effect of anaesthetics on oxygen consumption and on synaptic transmission in sympathetic ganglia. J.cellcomp.Physiol. 40, 461-494 (1952)

48. LASSEN,N.A.: Brain extracellular pH: The main factor controlling cerebral blood flow. Scand.J.clin.Lab.Invest. 22 (1968)

49. LASSEN,N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol.Rev. 39, 183 (1959)

50. MC DOWALL, D.G., A.M. HARPER: The relationship between blood flow and extracellular pH of the cerebral cortex.
In: Blood flow through organs and tissues. Ed.: BAIN, W.H. and A.M. HARPER
Livingstone, Edinburgh, London 261-271 (1968)

51. MC DOWALL, D.G., A.M. HARPER: Cerebral oxygen uptake and cerebral blood flow during the action of certain anaesthetic agents.
In: Pharmakologie der Gehirndurchblutung. E. BETZ u. R. WÜLLENWEBER, Int. Symp. 1968, Bonn, München: Banaschewski-Verlag 108-110 (1969)

52. MC CALL, M., H.M. TAYLOR: Effects of barbiturate sedation on the brain in toxaemia of pregnancy.
J. Amer.med.Ass. 149, 51-54 (1952)

53. MOYER, J.H., G. MORRIS: Cerebral hemodynamics during controlled hypotension induced by the continuous infusion of ganglienic blocking agents (Hexamethonium, Pendionide, Axfonad).
J. clin. Invest. 33, 1081-1088 (1954)

54. MOYER, J.H., G. MORRIS, H. SNYDER: A comparison of cerebral hemodynamic responses to aramine and norepinephrine in the normotensive and hypertensive subject.
Circulation 10, 265 (1954)

55. NEUMANN, L., H. BENZING: Wirkung einer Unterbindung der A. cerebri media auf Durchblutung, O_2-Druck und Säure-Basenhaushalt in deren Versorgungsbereich.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 307, 115 (1969)
Tagung d. Dtsch. Physiol. Ges., Main, März 1969.

56. PIERCE, E.C., C.J. LAMBERTSEN, S. DEUTSCH. P.E. CHASE, H.W. LINDE, R.D. DRIPPES, H.L. PRICE: Cerebral circulation and metabolism during thiopental anaesthesia and hyperventilation in man. J. clin. Invest. 41, 1664-1671 (1962)

57. PRICE, H.L.: General anaesth. and circulatory homeostasis. Physiol. Rev. 40, 187 (1960)

58. QUASTEL, J.H.: Respiration in the central nervous system. Physiol.Rev. 19, 135 (1939)

59. SCHNELLBÄCHER, F.: Zur Pharmakologie der Gehirndurchblutung. Dtsch. med. Wschr. 80, 1646-1648 (1955)

61. SCHMIDT, C.F., S. S. KETY, H.H. PENNES: The gaseous metabolism of the brain of the monkey. Amer.J.Physiol. 143, 33-52 (1945)

62. SENSENBACH, W., L. MADISON, L. OCHS: Comparison of effects of L-Norepinephrine, synthetic L-Epinephrine and USP Epinephrine upon cerebral blood flow and metabolism in man. J. clin. Invest. 32, 226-232 (1953)

64. SKINHØJ, E.: Regulation of cerebral blood flow as a single function of the interstitial pH in the brain (A Hypothesis) Acta Neurol. Scand. 42, 604-607 (1966)

65. SIESJÖ, B.K. , A. KJÄLLQUIST, U. PONTEN, N. ZETNOW: Extracellular pH in the brain and cerebral blood flow. Progess in brain research, Vol. 30, Cerebral Circulation, Amsterdam 1968: Elsevier Publishing Company.

66. SOKOLOFF, L.: The action of drugs on the cerebral circulation.
Pharmacol. Rev. 11, 1-85 (1959)

68. SUZUKI, H., Y. TUKAHARA: Cerebral circulation during arousal reaction of EEG.
Tohoku J. exp. Med. 84, 316-328 (1965)

69. TAYLOR, A.W., M. MC CALL: The cerebral effects of pentothal sodium in toxaemias of pregnancy.
J. Philad. Gen. Hosp. 2, 86-89 (1951)

70. THIESEN, J.: Einfluß von Adrenalin, Noradrenalin und Euphyllin auf Durchblutung und O_2-Verbrauch des Gehirns.
Klin. Wschr. 34, 913-914 (1956)

71. WECHSLER, R.L., R.O. DRIPPS, S.S. KETY:
Blood flow and oxygen consumption of human brain during anaesthesia produced by thiopental.
Anaesthesiology, 12, 308-314 (1951)

72. WILSON, W.P., G.L. ODORN, J.F. SCHIEBE:
The effect of carbon dioxide on cerebral blood flow spinal fluid pressure and brain-volume during pentothal sodium anaesthesia.
Curr. Res. Anaesth. 32, 268-273 (1953)

Verzeichnis der akademischen Lehrer

a) Im vorklinischen Teil des Studiums:

Brück, Dimroth, Drawert, Golenhofen, Hensel, Hohorst. Karlson, Mahr, Mattes, Petry, Rohen, Seidel, Spiegelberg, Walcher, Wendt.

b) Im klinischen Teil des Studiums:

Beckmann, Berendes, Betz, Bommer, Buchholz, Braun-Falco, du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Hamm, Hardewig, Herrmann, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mann, Martini, Marx, Neubauer, Potz, Rodeck, Rohen, Sauer, Schmidt, Schleyer, Schmitz-Moormann, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Strohmeyer, Würterle.

Nachwort

Herrn Prof. Dr. E. BETZ danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die guten Bedingungen, unter denen ich in seinem Institut arbeiten durfte.

Auch Herrn Prof. Dr. H. HENSEL (Marburg) gilt mein Dank, da ich an dessen Institut einen Teil meiner Experimente durchführen konnte.

Der Firma FARMITALIA (Freiburg) danke ich für die finanzielle Unterstützung bei der Abfassung der Dissertation.

Lebenslauf

Am 9. 2. 1940 wurde ich, Heinrich Bienmüller, als Sohn des Bäckergesellen Heinrich Bienmüller und dessen Ehefrau Katharine in Alsfeld/Oberhessen geboren.

Im Herbst 1946 trat ich in die Volksschule zu Alsfeld ein. 1951 wechselte ich auf die dortige Mittelschule über. Diese beendete ich im Frühjahr 1957 mit der Erlangung der Mittleren Reife. Anschließend begann ich die Ausbildung zum mittleren Postdienst bei der Deutschen Bundespost. Die Ausbildung endete 1959 mit der Prüfung zum Postassistenten in Frankfurt.

In Frankfurt/Main bereitete ich mich zwei Jahre lang in Abendkursen bei den Abiturvorbereitungslehrgängen des Studienassessors P. Adam auf das Abitur vor. Dieses bestand ich im April 1962 an der Hohen Landesschule in Hanau/Main.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1962 an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. Nach dem Wintersemester 1962/63 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1965 die Ärztliche Vorprüfung an der dortigen Universität ab. Im Dezember 1968 beendete ich das Studium der Medizin in Marburg/Lahn mit dem Staatsexamen.

Im Frühjahr 1967 hatte ich unter Leitung von Prof. Dr. E. Betz am Physiologischen Institut der Universität Marburg begonnen, mir die für die Dissertation notwendigen operativen und technischen Kenntnisse anzueignen. Die Experimente für die wissenschaftliche Abhandlung führte ich teils in Marburg (1967) und teils in Tübingen (1969) durch. Von Januar bis Juni 1969 war ich als Medizinalassistent am Physiologischen Institut der Universität Tübingen beschäftigt.